JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 583

MIT 17 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

583. Band

Über den Verlauf der Ozonspaltung (III. Mitteilung) *)

Von *Rudolf Criegee*

(Aus dem Institut für Organ. Chemie der Techn. Hochschule Karlsruhe)

(Eingegangen am 15. Juni 1953)

(Mit 4 Figuren im Text)

Im Rahmen der Arbeiten über die oxydative Spaltung von C—C-Bindungen untersuchen wir seit einigen Jahren den Verlauf der Ozoneinwirkung auf Olefine und Acetylene.

Die grundlegenden Arbeiten von C. Harries, R. Pummerer, A. Rieche, H. Staudinger, G. Fischer, K. Ziegler, E. Briner und vielen anderen haben die Ozonisierung zu einer der wichtigsten präparativen und analytischen Methoden der organischen Chemie gemacht und wertvolle Beiträge zur Frage ihres Verlaufs geliefert. Doch schien uns das Problem, wie es eigentlich unter den extrem milden Bedingungen der Reaktion zur völligen Aufspaltung von Kohlenstoffbindungen kommt, noch nicht befriedigend gelöst zu sein. Im Zusammenhang damit tauchte die Frage auf, ob wirklich in allen Fällen Ozonide Zwischenprodukte sind und warum nur so wenig wohldefinierte Ozonide in der Literatur beschrieben sind. Wir haben uns daher auch mit der Reindarstellung von Ozoniden beschäftigt, die die Grundlage zur Erforschung ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften bildet. Die Versuche sind keineswegs abgeschlossen, doch ist das Versuchsmaterial so angeschwollen, daß

*) I. Mitteilung: R. Criegee u. G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **564**, 9 (1949). II. Mitteilung: R. Criegee u. G. Lohaus, Chem. Ber. **86**, 1 (1953).

eine wenigstens teilweise Veröffentlichung angezeigt erscheint. Eine Gesamtdiskussion der gefundenen Tatsachen behalten wir uns für später vor; die einzelnen Arbeiten erscheinen im folgenden unter den Namen der experimentellen Bearbeiter.

Inhaltsübersicht:

Seite

I. Die Ozonide von Cyclopenten, Cyclohexen und ihren 1-Methylderivaten 2
Von *Gertrud Blust* und *Gerhard Lohaus*

II. Die Ozonisierung vierfach symmetrisch substituierter Äthylene 6
Von *Gerhard Lohaus*

III. Die Ozonide ungesättigter cyclischer Sulfone 12
Von *Gerhard Lohaus*

IV. Die Ozonisierung von 2,3-disubstituierten Indenonen. . 19
Von *Rudolf Criegee, Paulus de Bruyn* und *Gerhard Lohaus*

V. Die Ozonspaltung der Acetylenbindung 29
Von *Michael Lederer*

I. Die Ozonide von Cyclopenten, Cyclohexen und ihren 1-Methylderivaten

Von *Gertrud Blust* und *Gerhard Lohaus*

In einer früheren Arbeit konnten R. Criegee und G. Lohaus[1]) zeigen, daß 1,2-Dimethyl-cyclopenten in vorzüglicher Ausbeute ein monomeres, sehr beständiges Ozonid bildet, während 1,2-Dimethyl-cyclohexen unter gleichen Bedingungen nur polymere Reaktionsprodukte liefert. Es war von Interesse, festzustellen, wie sich die entsprechenden unsubstituierten Olefine und ihre Monomethylderivate verhielten. Schon Harries[2]) hatte Cyclopenten und Cyclohexen der Ozonisierung unterworfen und dabei neben überwiegend polymerem Material etwas monomere Ozonide erhalten, von denen dasjenige des Cyclohexens eine destillierbare Flüssigkeit darstellte, während „monomeres Cyclopentenozonid" beim Versuch der Destillation heftig explodierte.

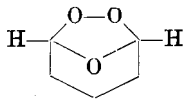
[1]) Chem. Ber. **86**, 1 (1953).

[2]) C. Harries u. R. Seitz, Liebigs Ann. Chem. **410**, 25 (1915); C. Harries u. H. Wagner, Liebigs Ann. Chem. **410**, 29 (1915).

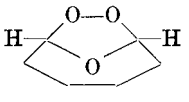
Wir ozonisierten wie Harries die beiden Kohlenwasserstoffe in n-Hexanlösung, trennten die sich ausscheidenden polymeren Ozonide ab und engten die Hexanmutterlauge vorsichtig mit Kolonne ein. Die dabei verbleibenden Rückstände ließen sich ohne Schwierigkeit i. V. destillieren. Die Destillate erstarrten in beiden Fällen.

Cyclopentenozonid (I) ließ sich aus Hexan umkristallisieren und schmolz dann bei 76°, während das bei 41° schmelzende Cyclohexenozonid (II) sich infolge allzu großer Löslichkeit in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln besser durch Sublimation reinigen läßt. Die erzielten Ausbeuten liegen bei 6—7% d. Th. Die wahren Ausbeuten müssen aber höher sein, da die außerordentlich große Flüchtigkeit der Ozonide Verluste bei der Aufarbeitung unvermeidlich macht.

Beide Ozonide sind, obwohl es sich um Aldozonide[1]) handelt, sehr stabil und halten sich monatelang unverändert. In der Flamme tritt nur eine leichte Verpuffung ein. Analyse und Bestimmung des aktiven Sauerstoffs geben die erwarteten Werte. Gegen kaltes Wasser sind beide Verbindungen beständig; mit Säuren tritt schnelle Hydrolyse ein. Besonders das Ozonid des Cyclopentens besitzt einen äußerst stechenden Geruch.



I



II

1-Methylcyclopenten ergab bei der Ozonisierung in Methylchlorid bei —78° zu 50% ein destillierbares Ozonid (Sdp. 67—68°/16). Es zeigt ebenso wie die Dimethylverbindung im flüssigen Zustand eine ganz blaß gelbe Farbe. Bei —4 bis —5° erstarrt es zu einer farblosen Kristallmasse. Das Spektrum des Ozonids[3]) zeigt ebenso wie dasjenige des Dimethylcyclopenten-ozonids eine mäßig starke Absorption im nahen UV mit einem ziemlich steilen Abfall der Absorption zu längeren Wellen hin (Fig. 1). Charakteristische Maxima treten in dem gemessenen Bereich nicht auf[4]).

[3]) Die Aufnahme erfolgte mit einem Spektrophotographen der Unicam-Werke, Cambridge. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir aufrichtig für die Überlassung des Gerätes, Herrn Dipl.-Chem. G. Laber für die Durchführung der Aufnahmen.

[4]) Vgl. die Messungen von A. Rieche, R. Meister u. H. Sauthoff [Liebigs Ann. Chem. **553**, 187 (1942)] am 2-Buten-ozonid. Die dort erhaltene Kurve ist zum Vergleich in Fig. 1 mit eingetragen.

Die gefundene Molrefraktion stimmt mit der berechneten überein, wenn man die O—O-Gruppierung gleich zwei Äthersauerstoffatomen einsetzt. Die Substanz ist ohne jede Veränderung selbst am diffusen Tageslicht monatelang haltbar.

Auch 1-Methylcyclohexen gibt, allerdings nur in 5-proc. Ausbeute, ein monomeres Ozonid, das durch Vakuumdestillation isoliert werden konnte. Nach den Analysenergebnissen ist es allerdings noch nicht ganz rein.

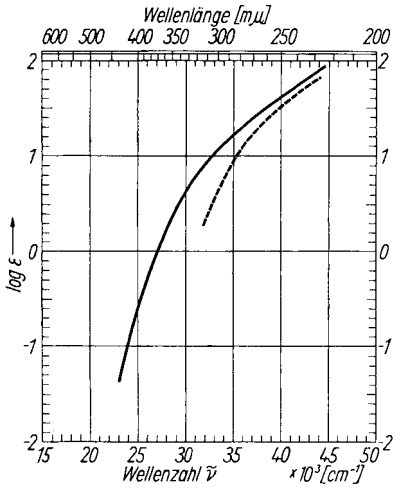


Fig. 1

UV-Spektrum von 1,2-Dimethylcyclopenten-ozonid (—) in Methanol. Die Kurve der Monomethylverbindung deckt sich fast vollkommen damit. Zum Vergleich die Kurve des 2-Butenozonids (---) nach A. Rieche[4])

Da Cyclopenten und Cyclohexen die monomeren Ozonide bevorzugt in Hexan-Lösung ergaben, wurde die früher nur in Kohlenstoff-tetrachlorid durchgeführte Ozonisierung von 1,2-Dimethylcyclohexen nunmehr in Hexan wiederholt. Hierbei erhielten wir in sehr kleiner Menge eine flüchtige Substanz von Ozonidgeruch, die aus Natriumjodidlösung Jod ausschied. Eine Darstellung in völlig reinem Zustand gelang nicht; es ist aber kaum daran zu zweifeln, daß die Substanz zu einem erheblichen Teil aus dem gesuchten monomeren Ozonid besteht.

Die folgende Tab. gibt eine Übersicht über Ausbeuten und Schmelzpunkte der monomeren Ozonide der 5- und 6-Ring-Olefine.

	Cyclopenten		Cyclohexen	
	Schmp.	Ausbeute	Schmp.	Ausbeute
unsubstituiert	76°	7%	41°	7%
Monomethyl	— 4°	50%	flüssig	5%
Dimethyl	—13°	90%	flüssig	sehr gering

Beschreibung der Versuche

Bestimmung des aktiven Sauerstoffs. Die von R. Criegee, W. Schnorrenberg und J. Becke[4a]) angegebene Methode wurde von dem einen von uns (L.) folgendermaßen abgeändert: Zu 10 ccm reinem Eisessig gibt man ein Stück-

[4a]) Liebigs Ann. Chem. **565**, 7 (1949).

chen Trockeneis und löst, nachdem aller Sauerstoff verdrängt ist, darin ungefähr 1—2 g Natriumjodid auf. Etwa 20 mg des Peroxyds (oder Ozonids) werden in einem 10-ccm-Erlenmeyerkölbchen abgewogen. Man verdrängt die Luft im Kölbchen ebenfalls durch ein Stückchen Trockeneis und gibt 1—2 ccm der Natriumjodid-Eisessiglösung zu. Evtl. fügt man jetzt noch einmal etwas festes Kohlendioxyd zu und läßt lose verschlossen 30 Minuten unter Ausschluß des direkten Sonnenlichts stehen. Schließlich wird das ausgeschiedene Jod (ohne Zusatz von Wasser und Stärkelösung) mit n/10-Thiosulfat unter Verwendung einer Mikrobürette titriert.

Die Vorschrift ist auf alle Hydroperoxyde, ferner auf Oxyalkyl-, Dioxyalkyl- und Diacylperoxyde und auf Ozonide anwendbar. Die Fehler betragen weniger als 1%. Bei Hydroperoxyd-estern ist eine Reaktionsdauer von 2 Stunden angebracht. Dialkylperoxyde sowie di- und trimere Ketoperoxyde sind in der Kälte nicht voll erfaßbar.

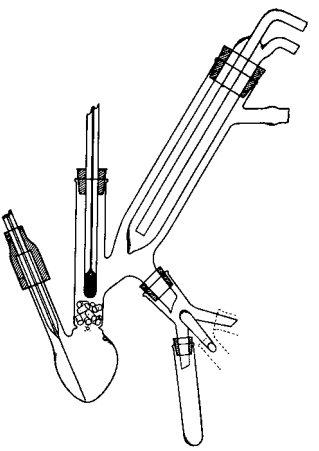


Fig. 2

Monomeres Cyclopenten-ozonid

4 g Cyclopenten wurden in 400 ccm reinem Hexan bei 10—12° ozonisiert. Das Ozon war mit 5-proc. Natronlauge und konz. Schwefelsäure gewaschen und hatte einen Gehalt von etwa 2,5%. Die Strömungsgeschwindigkeit betrug 20 l pro Stunde. Während der Ozonisierung schieden sich polymere Ozonide am Einleitungsrohr und an der Gefäßwand ab. Das Ende der Reaktion wurde am plötzlichen Auftreten von Jod in einer nachgeschalteten Waschflasche mit Kaliumjodidlösung erkannt. Die Hexanlösung wurde von den sirupösen Reaktionsprodukten abgegossen und bei 150 mm über einer kleinen Kolonne eingeengt. Der Rückstand wurde in einem kleinen Kölbchen (Fig. 2) i. V. destilliert. Sdp. 60°/11. Das Destillat erstarrte am Kühlfinger und wurde 2-mal aus n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 0,5 g (7% d. Th.). Farblose, verzweigte Nadeln von äußerst stechendem Geruch. Schmp. (nach nochmaliger Sublimation) 76°. Die Substanz ist in allen Lösungsmitteln sehr leicht löslich, in Wasser dagegen kaum löslich. Durch verd. Säuren wird sie schnell hydrolysiert. In der Flamme tritt nur schwache Verpuffung ein.

$C_5H_8O_3$ (116,1)	Ber.	C 51,72	H 6,94	O 41,34	akt. O	13,78
	Gef.	» 52,04	» 7,05	» 40,4	»	13,45

Mol.-Gew. (kryosk., Benzol) Gef. 118

Monomeres Cyclohexen-ozonid

In genau gleicher Weise wurden 17 g frisch destilliertes Cyclohexen in 340 ccm reinem n-Hexan ozonisiert. Während der Ozonisierung schied sich polymeres Ozonid als weiße feste Masse ab. Nach Beendigung der Reaktion wurde abfiltriert und im Filtrat das Lösungsmittel bei 150 mm mit Kolonne abdestilliert. Der Rückstand destillierte unter 14 mm bei 62—65°, das Destillat erstarrte am Kühlfinger der Apparatur (Fig. 2) zu einer weißen Kristallmasse. Nach dem Abpressen auf Filtrierpapier und nochmaliger Destillation lag der Schmp. bei 41°. Ausbeute 1,55 g, 6% d. Th.

Es gelang nicht, die Ausbeute an monomerem auf Kosten des polymeren Ozonids durch größere Verdünnung zu erhöhen. Jedenfalls lag sie bei einem

Versuch, in dem 3 g Cyclohexen in 500 g Hexan ozonisiert wurden, ebenfalls bei 6%. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß das abdestillierte Hexan immer einen Teil des sehr flüchtigen Ozonids mit sich führt.

$C_6H_{10}O_3$ (130,1)	Ber.	C 55,37	H 7,75	O 36,88	akt.O. 12,29
	Gef.	» 54,97	» 7,86	» 37,0	» 12,07

Mol.-Gew. (kryosk., Dioxan) Gef. 132

Cyclohexen-ozonid ist eine leicht flüchtige Substanz von stechendem Geruch. Es löst sich spielend in allen organischen Lösungsmitteln, ist dagen unlöslich in kaltem Wasser. Mineralsäuren bewirken schnelle Hydrolyse. In der Flamme tritt nur leichte Verpuffung auf.

Monomeres Ozonid des 1-Methyl-cyclopentens. 1-Methyl-cyclopenten wurde aus 1-Methyl-cyclopentanol durch Wasserabspaltung mit Ameisensäure hergestellt. Der sorgfältig fraktionierte Kohlenwasserstoff siedete bei 75°. Er ist außerordentlich autoxydabel, so daß er vor jeder Ozonisierung frisch destilliert werden mußte.

15 g 1-Methyl-cyclopenten wurden in 80 ccm trockenem Methylchlorid bei —78° bis zum Ozondurchgang ozonisiert. Dann ließ man das Lösungsmittel verdunsten und destillierte bei 1 mm und einer Badtemperatur bis 75° das monomere Ozonid heraus. Es wurde in einer auf —78° gekühlten Falle aufgefangen und schied sich dort als farblose Kristallmasse ab. Ausbeute 12,0 g, 50% d. Th. Der Rückstand war hochviskos und kristallisierte auch nach Monaten nicht.

Das Rohozonid wurde in Äther gelöst und mit Bicarbonat von geringen sauren Anteilen befreit. Bei der Fraktionierung siedete dann die Hauptmenge bei 67,6°/16. Das Ozonid besitzt flüssig eine ganz schwache gelbe Farbe. Beim Abkühlen erstarrt es zu einer farblosen Kristallmasse, die bei —4° schmilzt.

$C_6H_{10}O_3$ (130,1)	Ber.	C 55,37	H 7,75	O 36,88	akt.O 12,29
	Gef.	» 55,55	» 7,85	» 36,4	» 11,78

n_D^{25} 1,4418; D_4^{25} 1,131; MR Ber. 30,44, Gef. 30,44.

Das Ozonid ist sowohl beim Aufbewahren wie gegenüber kaltem Wasser und kalten verd. Alkalien stabil. Durch verd. Säuren wird es schnell hydrolysiert.

Monomeres Ozonid des 1-Methyl-cyclohexens. 4 g 1-Methyl-cyclohexen[5]) vom Sdp. 110—110,5°/760, gelöst in 550 ccm n-Hexan, wurden bei etwa 10° ozonisiert. Nach beendeter Reaktion wurde von polymeren Produkten abgegossen und i. V. weitgehend eingeengt. Von dem dabei erneut ausgefallenen Polymeren wurde abermals getrennt. Die Destillation des gelöst Gebliebenen ergab als Hauptfraktion das Ozonid vom Sdp. 59—61°/15. Ausbeute 0,3 g, 5% d. Th.

$C_7H_{12}O_3$ (144,2)	Ber.	C 58,31	H 8,39	O 33,30	akt.O 11,10
	Gef.	» 59,17	» 8,66	» 31,9	» 10,1

Die Substanz erwies sich danach als noch nicht vollkommen rein. Daher wurde auf die Bestimmung der physikalischen Daten verzichtet.

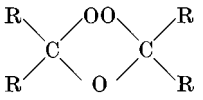
II. Die Ozonisierung vierfach symmetrich substituierter Äthylene

Von *Gerhard Lohaus*

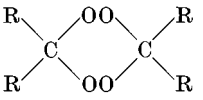
Die Tatsache, daß die Ozonisierung ungesättigter Verbindungen nur selten wohldefinierte und nur in ganz wenigen Ausnahmefällen kristallisierte Ozonide liefert, veranlaßte uns, einige Kohlenwasser-

[5]) A. I. Vogel, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1323.

stoffe von besonders symmetrischem Bau, nämlich Äthylene mit 4 gleichen Substituenten an der Doppelbindung $R_2C = CR_2$ auf ihr Verhalten gegen Ozon zu prüfen. Die zu erwartenden „Ketozonide" (I) zeigen nämlich in ihrem Bau eine große Ähnlichkeit mit den dimeren Ketoperoxyden (II) und diese zeichnen sich durch Beständigkeit und großes Kristallisationsvermögen aus.

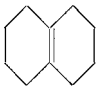


I



II

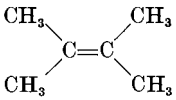
Vor einigen Jahren wurde bereits von R. Criegee und G. Wenner[6]) als Vertreter solch hochsymmetrischer Olefine $\Delta^{9,10}$-Oktalin (III) der Ozoneinwirkung unterworfen. Daß in diesem Fall keine Spur des normalen Ozonids IV erhalten wurde, war möglicherweise nur die Folge einer zu großen Spannung dieses besonderen Systems mit seinen zwei im Zehnring gelegenen Brücken. Eine solche Spannung fällt aber fort, wenn die Doppelbindung im Ausgangsolefin acylisch ist.



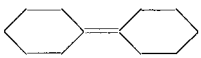
III

IV

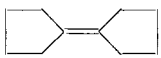
Wir untersuchten daher das Verhalten von Tetramethyläthylen (V) Bis-cyclohexyliden (VI), Bis-cyclopentyliden (VII) und Dibiphenylenäthen (VIII) gegenüber Ozon.



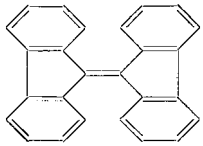
V



VI



VII

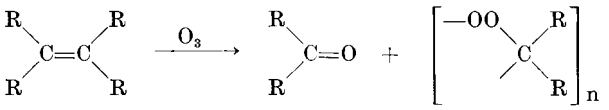


VIII

In allen vier Fällen erwies sich der Reaktionsablauf gleichartig. Monomere oder polymere Ozonide konnten niemals isoliert oder nachgewiesen werden. Vielmehr reagierte beim Arbeiten in inerten Lösungsmitteln das Ozon unter völliger Spaltung der C=C-Bindung

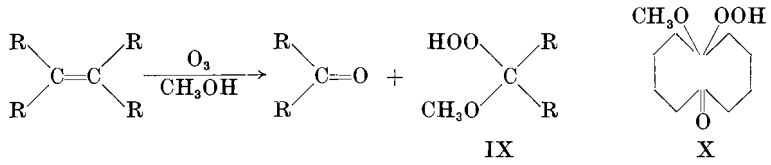
[6]) Liebigs Ann. Chem. **564**, 9 (1949).

und Bildung von 1 Mol Keton und einem Mol di- oder polymerer Ketoperoxyde.



Das gleiche beobachteten schon 1941 C. S. Marvel und V. Nichols[7]) im Falle des Tetraphenyläthylens. Sie erhielten als Ozonisierungsprodukt mit 56% Ausbeute dimeres Benzophenonperoxyd. Auch bei Styrol, Stilben, asymm. Diphenyläthylen und Triphenyläthylen trat eine solche Spaltung, allerdings nur in geringerem Umfang, ein[8]). Auch R. Pummerer[9]) konnte bei der Ozonisierung eines kompliziert gebauten Abkömmlings des Tetramethyläthylens kein Ozonid, wohl aber das durch Spaltung der Doppelbindung gebildete Keton erhalten.

In Methanol als Lösungsmittel war der Verlauf der Ozonisierung etwas anders. Bei den Kohlenwasserstoffen V, VI und VII bildeten sich neben 1 Mol Keton unter Beteiligung des Lösungsmittels je 1 Mol der entsprechenden Methoxy-hydroperoxyde (IX).

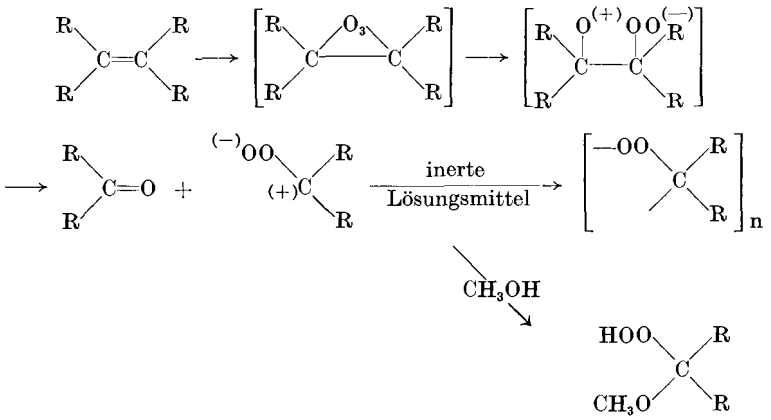


Das entspricht wieder völlig dem Verlauf der Ozoneinwirkung auf Oktalin in Methanol, bei der die kristallisierte Verbindung X gefaßt worden war[6]). Die Hydroperoxyde IX sind i. V. unzersetzt destillierbar, geben die richtigen Analysenwerte, zeigen das Vorhandensein einer OOH-Gruppe durch stürmische Reaktion mit Bleitetraacetat an und lassen sich leicht zu Ketonen reduzieren. Beim Stehen an der feuchten Luft verwandelt sich die aus Tetramethyl-äthylen erhaltene Verbindung $(CH_3)_2C(OCH_3)OOH$ allmählich in trimeres Acetonperoxyd.

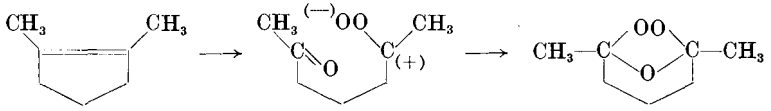
Das Ergebnis der Ozonolyse bei $\Delta^{9,10}$-Oktalin stellt also keinen durch die besondere Bauart dieses Olefins bedingten Sonderfall dar,

[7]) J. org. Chemistry **6**, 296 (1941).
[8]) Vgl. auch E. P. Kohler u. N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2038 (1930).
[9]) R. Pummerer, G. Schmidutz u. H. Seifert, Chem. Ber. **85**, 535 (1952).

sondern läßt sich auf entsprechend gebaute acyclische Olefine erweitern. Auch der Chemismus dürfte in allen Fällen der gleiche sein und folgendem Schema entsprechen[10]):



Monomere Ketozonide bilden sich also bei der Ozonisierung im allgemeinen nicht. Nur wenn die ursprüngliche Doppelbindung Bestandteil eines Fünfringes ist, wie es im 1,2-Dimethyl-cyclopenten (XI) der Fall ist, entsteht das Ozonid in oft vorzüglicher Ausbeute[11]). Wir nehmen in diesen Fällen eine intramolekulare (und darum leichter erfolgende) Wechselwirkung der beiden funktionellen Gruppen (Ketogruppe und zwitterionische Gruppe) im Sinne folgender Formeln an:



XI

Schon beim Vorliegen eines Sechsringes sind die sterischen Voraussetzungen für eine solche intramolekulare Reaktion viel weniger günstig, so daß im Fall des Dimethyl-cyclohexens sich ein monomeres Ozonid höchstens in Spuren bildet.

Daß gerade Olefine mit Doppelbindung im Fünfring monomere Ketozonide bilden können, folgt auch aus einer Reihe von Beispielen

[10]) Die beiden eingeklammerten Formeln stellen hypothetische, jedenfalls aber äußerst kurzlebige Zwischenstadien dar.

[11]) R. Criegee u. G. Lohaus, Chem. Ber. **86**, 1 (1953).

der Literatur[12]). Weitere Ketozonide dieser Art werden in den beiden folgenden Abschnitten beschrieben.

Beschreibung der Versuche

Ozonisierung von Tetramethyläthylen[13])

a) *In Äthylchlorid.* 7 g frisch aus dem Dibromid bereitetes Tetramethyläthylen wurden in 25 ccm Äthylchlorid gelöst und bei —60° mit 4-proc. Ozon (500 ccm/Stunde) behandelt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch über Nacht in den Eisschrank gestellt. Dabei schieden sich 0,75 g dimeres Acetonperoxyd (Schmp. 131—132°) ab. Das sirupöse Filtrat wurde unter Feuchtigkeitsausschluß einer Hochvakuumdestillation unterworfen (Badtemp. schließlich bis 100°). Die flüchtigen Produkte wurden in drei hintereinander geschalteten Fallen, die auf +20, —20 und —80° gehalten wurden, aufgefangen. In der ersten Falle fand sich 1,2 g zähflüssige Substanz, aus der sich allmählich trimeres Acetonperoxyd in großen rhomboedrischen Kristallen (Schmp. des Rohprodukts 90—93°) abschied. In der mit Eis-Kochsalz gekühlten Falle war 0,15 g dimeres Acetonperoxyd enthalten, so daß diese Substanz mit im ganzen 15% Ausbeute gewonnen wurde. Die dritte Falle schließlich enthielt 2,80 g Aceton, identifiziert durch Sdp. und durch den Schmp. seines Nitrophenylhydrazons. Die Ausbeute beträgt 58% d. Th. Der Rest dürfte mit den Dämpfen des Äthylchlorids flüchtig gegangen sein. Als Destillationsrückstand verblieben 4 g eines zähflüssigen, hochbrisanten Öles. Es dürfte polymere Acetonperoxyde enthalten. Die Bestimmung des aktiven Sauerstoffs ergab 92% des hierfür berechneten Wertes.

b) *In Methanol.* 7 g Tetramethyläthylen in 20 ccm reinem Methanol wurden bei —60° bis zur Blaufärbung der Lösung ozonisiert. Bei Zimmertemperatur wurden sodann Methanol und das gebildete Aceton i. V. abdestilliert. Der 6,8 g betragende Rückstand wurde 2-mal i. V. fraktioniert, wobei auf völligen Feuchtigkeitsausschluß zu achten ist.

2-Methoxy-2-hydroperoxy-propan. Sdp. 61—63°/18.

$C_4H_{10}O_3$ (106,1)	Ber.	C 45,27	H 9,50	O 45,23	akt. O 15,07	OCH_3 29,25
	Gef.	» 46,22	» 9,40	» 44,20	» 14,64	» 26,00

Außerdem wurde eine gewogene Menge der Substanz in angesäuertem Wasser gelöst, auf 50° erwärmt und mit n/10-$KMnO_4$ titriert.

H_2O_2 Ber. 32,1 Gef. 32,5, 32,1

Schließlich wurden gewogene Substanzproben in Eisessiglösung mit NaJ reduziert. Das ausgeschiedene Jod wurde mit Thiosulfat entfernt und das entstandene Aceton mit p-Nitrophenylhydrazin quantitativ gefällt. Aceton ber. 54,7%, gef. (Mittel von 3 Bestimmungen) 50,3%.

---

[12]) Sterinderivate: K. Miescher u. H. Kägi, Helv. chim. Acta **32**, 761 (1949), H. Schmid u. K. Kägi, Helv. chim. Acta **33**, 1582 (1950); Indolabkömmlinge, D. W. Ockenden u. K. Schofield, J. chem. Soc. [London] **1953**, 612; Disubstituierte Maleinimide, J. E. Richmond u. K. J. Altmann, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4368 (1952).

[13]) Bearbeitet von G. Wenner. Vgl. Dissertation, Karlsruhe 1950.

Ozonisierung von Biscyclopentyliden[14])

3 g Biscyclopentyliden[15]) (VII) wurden in Methylchloridlösung bei —80° mit gewaschenem Ozon bis zur Blaufärbung behandelt. Das nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückbleibende gelbe Öl wurde in einem Destillierkölbchen zunächst bei 0°, dann bei 20° auf 0,01 mm evakuiert. In der mit Äther-Kohlensäure gekühlten Vorlage kondensierte sich eine farblose Flüssigkeit, die nach Sdp. (126°), Brechungsindex (n_D^{20} 1,4370) und Schmp. des Semicarbazons (208 bis 210°) Cyclopentanon darstellt.

Aus dem hochviskosen Rückstand sublimierten bei 0,001 mm und einer Badtemperatur von 60—70° farblose Kristalle eines Peroxyds vom Schmp. 95—98°. Es handelt sich vermutlich um dimeres Cyclopentanon-peroxyd.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200,2)	Ber.	C 59,98	H 8,05	O 31,96
	Gef.	» 60,14	» 8,56	» 31,6

Ozonisierung von Biscyclohexyliden

a) *In abs. Petroläther.* 1 g Biscyclohexyliden[15]) (VI), Schmp. 55°, wurde in 10 ccm Petroläther (Sdp. 30—50°) bei 0° ozonisiert. Das Lösungsmittel wurde i. V. abdestilliert, dann wurde der Rückstand 2 Stunden bei 60—70° auf 0,1 mm evakuiert. Aus den flüchtigen Anteilen konnte Cyclohexanon als p-Nitrophenylhydrazon (Schmp. 145°) in 52-proc. Ausbeute isoliert werden. Der Destillationsrückstand bestand aus 65 mg dimerem Cyclohexanonperoxyd[16]) (Schmp. 130°) und 585 mg eines hochviskosen, peroxydischen Sirups.

b) *In Methanol.* Da der Kohlenwasserstoff in reinem Methanol sehr schwer löslich ist, wurden 3,5 g in einem Gemisch von 20 ccm CCl_4 und 15 ccm abs. Methanol gelöst bei —30° ozonisiert. Das Olefin kristallisierte zwar beim Abkühlen teilweise aus, ging aber im Verlauf der Ozonbehandlung völlig in Lösung. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Reaktionsprodukt bei 0,02 mm destilliert. Es entstanden 2,13 g Destillat (Sdp. 53—57°), während 1,0 g polymerer Rückstand blieb.

1-Methoxy-1-hydroperoxy-cyclohexan. Sdp. 54,5—55°/0,02.

$C_7H_{14}O_3$ (146,2)	Ber.	C 57,50	H 9,65	O 32,84	akt.O 10,95	OCH_3 21,22
	Gef.	» 57,82	» 9,78	» 32,2	» 10,36	» 20,66

Ozonisierung von Dibiphenylenäthen

1 g des roten Kohlenwasserstoffs wurde in 25 ccm CCl_4 bei —8° ozonisiert, bis die Farbe der Lösung rein gelb geworden war. Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte ergab 710 mg Fluorenon, etwa 300 mg einer blaßgelben Substanz A vom Schmp. (Zers.) 201—203° und 30 mg einer farblosen Substanz B vom Schmp. 254°.

Substanz A (umkristallisiert aus Dioxan).

$C_{26}H_{16}O_4$ (392,4)	Ber.	C 79,58	H 4,11	O 16,31
	Gef.	» 78,85	» 4,34	» 16,9

Wahrscheinlich identisch mit dimerem Fluorenonperoxyd[17]).

---

[14]) Bearbeitet von H. Zinke.

[15]) R. Criegee, E. Vogel u. H. Höger, Chem. Ber. **85**, 144 (1952).

[16]) M. Stoll u. W. Scherrer, Helv. chim. Acta **13**, 142 (1930).

[17]) R. Criegee, W. Schnorrenberg u. J. Becke, Liebigs Ann. Chem. **565**, 7 (1949).

Substanz B.

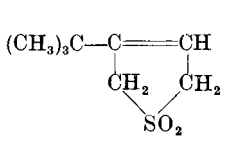
$C_{26}H_{18}O_2$ (362,4)	Ber.	C 86,20	H 4,96	O 8,83
	Gef.	» 86,80	» 4,98	» 8,5

Schwerlöslich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Enthält keinen aktiven Sauerstoff. Die Summenformel stimmt mit der des Fluorenon-pinakons überein. Doch liegt weder diese Verbindung noch sonst ein α-Glykol vor.

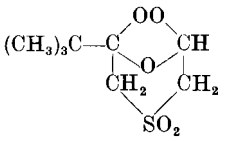
III. Die Ozonide ungesättigter cyclischer Sulfone

Von *Gerhard Lohaus*

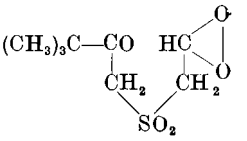
Vor einer Reihe von Jahren berichteten H. J. Backer und J. Strating[18]) über eine neuartige Isomerie bei den Ozoniden monosubstituierter Butadiensulfone, insbesondere des tert.-Butylbutadiensulfons (I). Je nachdem, ob die Ozoneinwirkung auf dieses Sulfon in trockenem oder in feuchtem Kohlenstofftetrachlorid vorgenommen wurde, sollten zwei verschiedene Reaktionsprodukte entstehen, im ersten Fall ein wahres Ozonid (II), im andern eine isomere Verbindung, die wegen ihrer leichten Überführbarkeit in die Säure IV als „Isosäure" bezeichnet und entsprechend III formuliert wurde.



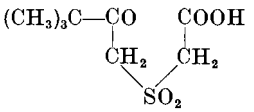
I



II



III



IV

Die „Isosäure" zeigte einfaches Molekulargewicht und müßte daher zu der Gruppe der noch unbekannten monomeren Aldehydperoxyde gehören.

[18]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **54**, 170 (1935); **56**, 1133 (1937); Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 316 (1940).

Die Reaktionsprodukte der Ozonisierung von β,β-di-substituierten Sulfonen, z. B. von Dimethylbutadiensulfon (V)[19] und dem Sulfon XIII[20] wurden auf Grund der Tatsache, daß sie auch bei Gegenwart von Wasser entstehen, entsprechend als monomere Ketoperoxyde (z. B. VII) formuliert. Isomere wurden hier nicht gefunden.

Da uns diese Angaben im Zusammenhang mit unsern Arbeiten über den Chemismus der Ozonspaltung interessierten, arbeiteten wir die Versuche der holländischen Autoren nach. Zunächst wurde das Dimethylbutadiensulfon (V) untersucht. Es ergab sich, daß die Ozoneinwirkung in trockenem Kohlenstofftetrachlorid zur Abscheidung eines kristallisierten Ozonids vom Schmp. 154° (Zers.) in 91-proc. Ausbeute führte. Das gleiche Ozonid entstand in 59-proc. Ausbeute, wenn die Ozonisierung in Anwesenheit des gleichen Volumen Wassers durchgeführt wurde. Durch Eindampfen der wäßrigen Schicht wurde außerdem ein peroxydischer Sirup gewonnen, in dem sich auch Schwefelsäure und flüchtige organische Säuren nachweisen ließen.

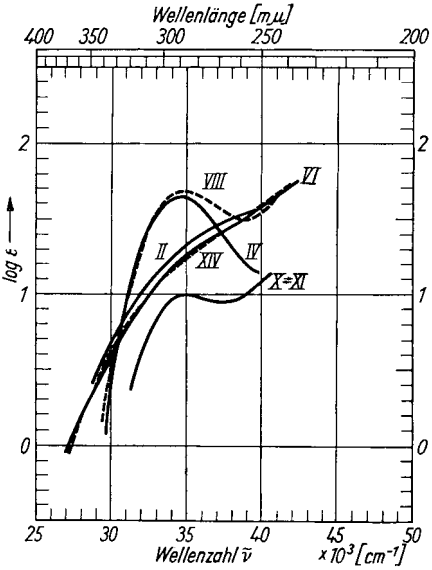


Fig. 3.

UV-Spektren von verschiedenen Sulfonen in Chloroform. Die römischen Zahlen beziehen sich auf die im Text angegebenen Strukturformeln

Daß die Substanz vom Schmp. 154° das Ozonid VI darstellt, folgt aus den analytischen Daten, aus der Molekulargewichtsbestimmung und aus der glatten Reduzierbarkeit zum Diacetonylsulfon vom Schmp. 42°. Die isomere Formulierung als monomeres Ketoperoxyd (VII) scheidet nach dem UV-Spektrum (Fig. 3) mit Sicherheit aus, weil keinerlei Ketobande zu entdecken ist.

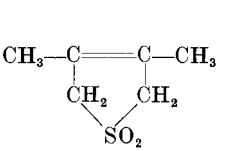
Die Absorptionskurve zeigt vielmehr den gleichen wenig charakteristischen Verlauf wie beim Ozonid des Dimethyl-cyclopentens[21]).

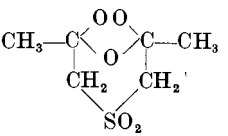
[19]) E. de Roy van Zuydewijn u. J. Böeseken, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 673 (1934).

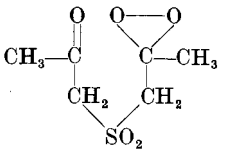
[20]) H. J. Backer, J. Strating u. L. H. H. Huisman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **60**, 381 (1942).

[21]) G. Blust, u. G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. **583**, 4 (1953).

Das Ozonid VI ist außergewöhnlich beständig. In die Flamme gebracht, verpufft es zwar recht lebhaft, doch wird es weder durch Alkohole, noch durch Wasser, selbst beim Kochen, zersetzt. Offenbar infolge des Einflusses der Sulfongruppe ist es auch gegen

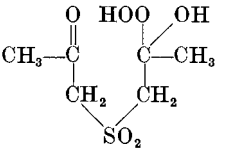

V

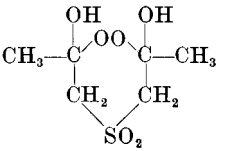

VI

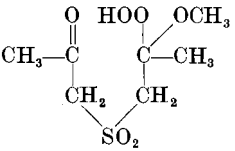

VII

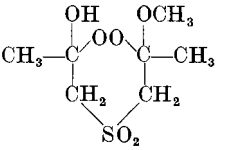
kochende verd. Säuren beständig und kann ohne Schwierigkeit aus verd. Schwefelsäure umkristallisiert werden. Empfindlich ist es aber gegenüber Alkalien, wobei eine tiefgreifende Zersetzung eintritt.

Während der Verlauf der Ozonisierung in Kohlenstofftetrachlorid durch Anwesenheit von Wasser nicht grundsätzlich geändert wird, liegen die Verhältnisse in einem Aceton-Wasser-Gemisch (also in homogener wasserhaltiger Lösung) anders. Das Wasser beteiligt sich in diesem Fall an der Reaktion, und an Stelle des Ozonids entsteht in etwa 57-proc. Ausbeute eine Substanz vom Schmp. 90°, deren Analyse zeigt, daß in das Sulfon außer den drei O-Atomen des Ozons noch ein Molekül Wasser eingetreten ist. Für die Konstitution dieser Verbindung kommen in erster Linie die Formeln VIII und IX in Frage.


VIII


IX


X


XI

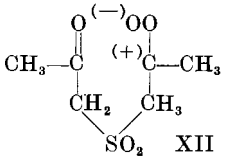
Das UV-Spektrum (Fig. 3) der Chloroformlösung zeigt eine starke CO-Bande bei 290 mμ, so daß mindestens in Lösung VIII vorliegen dürfte. Im Einklang mit dieser Formulierung beobachtet man eine stürmische O_2-Entwicklung mit Bleitetraacetat. VIII scheint im Gleichgewicht mit Wasserstoffperoxyd und Diacetonylsulfon zu

stehen, da sich dieses Diketon der wäßrigen Lösung von VIII mit Methylenchlorid entziehen läßt.

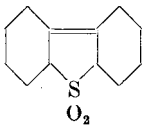
Ganz ähnlich verläuft die Ozonierung in Methanol-Lösung. Das Reaktionsprodukt enthält nach der Analyse die Bestandteile des Methanols gebunden und muß daher nach X oder XI formuliert werden.

Die CO-Bande bei 290 mμ (Fig. 3) ist wesentlich schwächer, so daß in Lösung wahrscheinlich ein Gleichgewicht X ⇄ XI vorliegt.

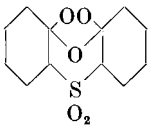
In beiden Fällen können die erhaltenen Verbindungen nicht aus dem Ozonid VI entstanden sein, denn dieses ist gegen Wasser und Methanol völlig beständig. Vielmehr muß man eine Vorstufe annehmen, die in einem inerten Lösungsmittel das Ozonid VI, in Wasser VIII und in Methanol X bzw. XI, liefert. Diese Vorstufe kann wohl nur — entsprechend den früher bei der Ozonisierung von $\Delta^{9,10}$-Oktalin[22]) geäußerten Vorstellungen — ein Zwitterion sein, das als XII zu formulieren ist. XII ist im Grunde nur eine andere Schreibweise für die von Backer gegebene Formulierung VII eines monomeren Ketoperoxyds. Der Unterschied der Auffassungen besteht jedoch darin, daß wir in XII keine stabile Verbindung, sondern nur ein kurzlebiges Zwischenprodukt sehen.



XII



XIII



XIV

Auch das aus dem Sulfon XIII erhaltene Ozonisierungsprodukt, das aus Essigester in schönen glänzenden Balken kristallisiert, ist kein Ketoperoxyd, sondern ein wahres Ozonid (XIV). Das UV-Spektrum (Fig. 3) zeigt keinerlei Ketobande; die Absorptionskurve ist vielmehr mit der anderer Ozonide fast identisch. An Beständigkeit steht das Ozonids dem aus Dimethyl-butadiensulfon nicht nach. Anzeichen für das Auftreten von *cis-trans*-Isomeren, die bei diesem Ozonid möglich sind, wurden nicht gefunden.

Eingehender wurde die Ozonisierung des tert.-Butyl-butadiensulfons (I) untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß in trockenem und feuchtem Kohlenstofftetrachlorid das gleiche Ozonid entsteht. Das von Zersetzung begleitete Schmelzen kann je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens zwischen 145 und 155° erzielt werden. Zur Identifizierung dient außer der Analyse am

[22]) R. Criegee u. G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **564**, 9 (1949).

besten die Kristallform, die Löslichkeit und vor allem das UV-Spektrum. Bei beiden auf den verschiedenen Wegen erhaltenen Substanzen fehlt im Spektrum (Fig. 3) jedes Anzeichen einer CO-Bande, so daß keinesfalls eine „Isosäure" mit freier Ketogruppe vorliegen kann, vielmehr alles für das Vorhandensein eines wahren Ozonids spricht. Die Ausbeute an Ozonid, das sich während der Ozonisierung abscheidet, beträgt 85% in trockenem, 67% in mit Wasser überschichtetem Lösungsmittel. Aus der wäßrigen Schicht läßt sich in letzterem Fall durch Einengen i. V. noch eine zweite Substanz vom Schmp. 133° (Zers.) fassen. Sie gibt fast dieselben Analysenzahlen wie das Ozonid, besitzt aber nur die Hälfte des für dieses berechneten aktiven Sauerstoffs. Die Reduktion mit Jodid liefert dagegen fast quantitativ den Ketoaldehyd (IV, —CHO statt —COOH). Die Natur dieses Nebenproduktes (das Backer offenbar nicht in den Händen gehabt hat) konnte nicht befriedigend aufgeklärt werden.

Auch im Falle des 2-Phenyl-butadiensulfons konnte die beschriebene Isomerie Ozonid-Isosäure nicht aufgefunden werden. Die unter den verschiedenen Bedingungen entstehenden Ozonisierungsprodukte (Schmelzpunkte, je nach Art des Erhitzens, zwischen 127 und 143°) erwiesen sich alle als identisch und dürften das wahre Ozonid darstellen.

Beschreibung der Versuche

Das verwendete Ozon war im allgemeinen etwa 6-proc., in einzelnen Fällen auch nur 3-proc. Die Strömungsgeschwindigkeit lag etwa bei 13 l/Stunde. Die Reaktion des Ozons mit den Sulfonen ist relativ langsam, daher wird von vornherein nicht alles Ozon absorbiert. Das Ende der Reaktion wurde an einer Blaufärbung des Lösungsmittels erkannt. Die Bestimmung des aktiven Sauerstoffs geschah in der früher beschriebenen Weise[21]). Die UV-Spektren wurde in einem Spektrophotographen der Unicam-Werke, Cambridge, aufgenommen. Der Forschungsgemeinschaft sind wir für die Überlassung des Geräts, Herrn Dipl.-Chem. G. Laber für die Durchführung von Messungen zu großem Dank verpflichtet.

Ozonid des 2,3-Dimethylbutadien-sulfons (VI)

1. 0,8 g Dimethylbutadiensulfon[23]) (aus Methanol, Schmp. 135°) in 12 ccm abs. CCl_4 wurden bei 0° bis zur Blaufärbung der Lösung ozonisiert, wobei die anfangs nur teilweise gelöste Substanz in Lösung ging und sich an ihrer Stelle das Ozonid abschied. Ausbeute 0,96 g, 91% d. Th. Durch Einengen der Mutterlauge ließ sich nur noch wenig weitere Substanz gewinnen. Aus Chloroform schied sich das Ozonid in schönen, vierseitigen Prismen aus. Schm. 154° (Zers.).

2. 10 g Sulfon in 80 ccm CCl_4 wurden mit 10 ccm Wasser überschichtet und bei 0° ozonisiert. Es schieden sich 7,8 g Ozonid ab. Umkristallisieren aus Wasser

[23]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **54**, 117 (1935).

oder aus Chloroform lieferte die gleichen charakteristischen Prismen, Schmp. 155° (Zers.).

$C_6H_{10}O_5S$ (194,1)	Ber.	C 37,12	H 5,19	O 41,2	S 16,5	akt.O 8,25
	Gef.	» 37,64	» 5,06	» 41,0	» 16,2	» 8,33, 8,24

Mol.-Gew. (kryosk. i. Dioxan) Gef. 188.

Während die CCl_4-Schicht beim Eindampfen fast keinen Rückstand hinterließ, wurde aus der wäßrigen Phase beim Einengen im Hochvakuum ein peroxydischer Sirup von 4,2 g gewonnen, der nicht zur Kristallisation zu bringen war. Schwefelsäure und flüchtige organische Säuren ließen sich nachweisen.

Das Ozonid ist beständig gegen Wasser und verd. Mineralsäuren. Eine Probe wurde 2 Stunden mit 1n-Schwefelsäure auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierte das Ozonid unverändert aus. In der wäßrigen Lösung ließ sich weder Wasserstoffperoxyd noch Diacetonylsulfon nachweisen. Auch thermisch ist das Ozonid recht beständig. Fünfstündiges Erhitzen auf 100° führte zu keiner Zersetzung; bei 130° erfolgte dagegen Explosion.

Während das Ozonid gegen Pyridin beständig ist, wird es durch wäßrige Alkalien schon in der Kälte unter Sprengung von C-Bindungen abgebaut. Der aktive Sauerstoff geht vollständig verloren. Nach dem Ansäuern läßt sich $^1/_2$ Mol flüchtige Säure, wahrscheinlich Essigsäure, abdestillieren.

Gegen Bleitetraacetat ist das Ozonid völlig stabil. Auch Benzoylchlorid in Pyridin ist ohne jede Einwirkung. Dagegen wird es durch Jodid glatt zu Diacetonylsulfon reduziert: 3 g Ozonid wurden mit 30 ccm 0,2n-Schwefelsäure und 1 g Natriumjodid versetzt und kräftig geschüttelt. Das ausgeschiedene Jod wurde von Zeit zu Zeit mit Bisulfit reduziert. Nach Beendigung der Reaktion wurden durch 4-stündige Extraktion mit Chloroform 2,72 g = 100% Diacetonylsulfon[19]) gewonnen. Schmp. (aus Methanol-Äther) 42°. p-Nitrophenylhydrazon, Schmp. 225°. Zur präparativen Gewinnung des Diketons braucht das Ozonid nicht in Substanz hergestellt zu werden. Vielmehr ozonisiert man das Sulfon in Methanol oder Aceton bei Gegenwart von etwas Wasser, reduziert mit Natriumjodid-Bisulfit, verdünnt mit Wasser und extrahiert kontinuierlich mit Methylenchlorid. Ausbeute über 95%.

Oxyhydroperoxyd des Diacetonyl-sulfons (VIII)

1 g Dimetylbutadien-sulfon wurden in 8 ccm Aceton und 1 ccm Wasser bei —40° bis zur Blaufärbung der Lösung ozonisiert. Nach Vertreiben der Lösungsmittel i. V. kristallisierte der Rückstand ganz zum Schluß. Da ein Umkristallisieren nicht gelang, wurde mit abs. Äther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Schmp. um 90° (unscharf).

$C_6H_{12}O_6S$ (212,2)	Ber.	C 33,95	H 5,71	O 45,25	S 15,09	akt.O 7,55
	Gel.	» 34,76	» 5,95	» 44,6	» 14,4	» 7,53, 7,48

Die Verbindung reagiert stürmisch mit Bleitetraacetat in Eisessig.

Eine schwach angesäuerte wäßrige Lösung ergab bei der Extraktion mit Methylenchlorid Diacetonylsulfon, während Wasserstoffperoxyd in der wäßrigen Schicht zurückblieb.

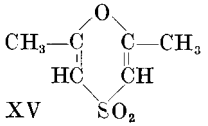
Versuche, in ätherischer Lösung durch Wasserabspaltung mit P_2O_5 zum Ozonid zu gelangen, schlugen fehl. Ohne Lösungsmittel trat mit P_2O_5 bei 70° Explosion ein.

Verbindung XI. 2 g Sulfon wurden in 15 ccm Methanol bei —30° bis zur beginnenden Blaufärbung ozonisiert. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt.

Der Rückstand kristallisierte und wurde mit abs. Äther gewaschen. Umkristallisieren aus wenig Essigester ist möglich. Ausbeute 2,81 g, Schmp. 87—92° (unscharf).

$C_7H_{14}O_6S$ (226,2)
Ber. C 37,17 H 6,24 O 42,44 S 14,15 OCH_3 13,72 akt.O 7,07
Gef. » 37,63 » 6,33 » 42,20 » 14,00 » 10,70 » 7,12

Beim Versuch der Benzoylierung von XI entstand nur der schon von H. J. Backer und J. Strating[23]) beschriebene Dienoläther XV.



XV

500 mg XI in 2 ccm abs. Pyridin wurden bei 0° mit 350 mg Benzoylchlorid in 0,5 ccm Pyridin tropfenweise versetzt. Nach 16 Stunden wurde in verd. Schwefelsäure gegossen und ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung hinterließ ein Öl, das erst nach 4 Wochen kristallisierte. Ausbeute 215 mg, Schmp. (aus Wasser) 119°. Keine Depression mit einem nach Backer durch Ozonisierung von Dimethylbutadien-sulfon in Eisessig erhaltenen Produkt.

Ozonid des Sulfons XIII

Das Ozonid (XIV) wurde nach den Angaben von Backer und Mitarb.[20]) in CCl_4 bei 20° hergestellt. Zur Reinigung wurde es aus ziemlich viel Essigester umkristallisiert. Man erhält schöne, glänzende Balken, die sich oberhalb 200° allmählich zersetzen, aber keinen definierten Schmp. zeigen. Leicht löslich in Chloroform, schwerer in CCl_4 und in Essigester, fast unlöslich in Wasser. Gegen kochende 2n-Schwefelsäure ist es einige Zeit beständig.

$C_{12}H_{18}O_5S$ (274,3) Ber. akt.O 5,83 Gef. 5,65

Ozonid des tert.-Butyl-butadiensulfons (II)

1. 1,0 g des Sulfons I[24]) in 20 ccm abs. CCl_4 wurden bei —20° bis zur Blaufärbung ozonisiert. Es schieden sich 1,08 g des kristallisierten Ozonids ab. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Chloroform 148—149° (Zers.).

$C_8H_{14}O_5S$ (222,2) Ber. C 43,22 H 6,34 O 36,0 akt.O 7,20
Gef. » 43,20 » 6,25 » 35,9 » 7,11

Mol.-Gew. (kryosk. in Dioxan) Gef. 201.

In kalter Natronlauge löst sich das Ozonid langsam auf unter Bildung der Ketosäure IV. Auch Pyridin isomerisiert bereits in der Kälte zu IV. Durch mehrstündiges Kochen des Ozonids mit Wasser wurde die Ketosäure quantitativ erhalten. Sie honnte am besten aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert werden und schmolz dann stets bei 87° (Backer gibt als Schmp. 103—104° an.

$C_6H_{14}O_5S$ (222,2) Ber. C 43,22 H 6,34 O 36,0
Gef. » 43,58 » 6,48 » 35,9

Mit Diazomethan bildete sich glatt der Methylester, der entsprechend den Angaben von Backer bei 75° schmilzt.

Reaktion mit Natriumjodid in Eisessig liefert aus dem Ozonid den der Säure IV entsprechenden Ketoaldehyd. Durch Versetzen der von Jod befreiten Lösung mit salzsaurem p-Nitrophenylhydrazin wurde sein p-Nitrophenylhydrazon gewonnen. Aus Methanol Nadeln, Schmp. 156°.

$C_{14}H_{19}O_5N_3S$ (341,4) Ber. N 12,30 Gef. N 12,09

[24]) H. J. Backer u. J. Strating, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 525 (1934).

2. 1,0 g des Sulfons I wurden in 15 ccm CCl_4 gelöst, mit 5 ccm Wasser überschichtet und bei 0° bis zur Blaufärbung ozonisiert. Es schieden sich 855 mg des Ozonids ab. Schmp. (aus Chloroform) 148° (Zers.). Nach Kristallform, Löslichkeit und UV-Spektrum ist die Substanz mit dem Ozonid identisch, das in trockenem CCl_4 erhalten wurde: Der Gehalt an aktivem Sauerstoff wurde zu 6,90 und 6,92% gefunden, ber. 7,2%.

Während die CCl_4-Mutterlauge nur noch 8 mg Ozonid enthielt, konnten aus der wäßrigen Schicht durch Eindampfen i. V. 355 mg eines Peroxyds isoliert werden. Es ließ sich aus Aceton-Petroläther umkristallisieren und schmolz dann bei 133° (Zers.).

$C_8H_{14}O_5S$ (222,2)	Ber.	C 43,22	H 6,34	O 36,00	S 14,40	akt.O	7,20
$C_{16}H_{30}O_{10}S_2$ (446,2)	»	» 43,05	» 6,77	» 35,85	» 14,35	»	3,60
	Gef.	» 43,04	» 6,73	» 36,10	» 14,00	»	3,01

Die Substanz ist schwer löslich in Wasser, Äther, Chloroform und Eisessig. Dagegen geht sie mit verd. Natronlauge schnell in Lösung. Dabei verschwindet aber der aktive Sauerstoff selbst beim Erwärmen nicht vollständig. Der Verbrauch an Lauge ist nur ungefähr halb so groß wie beim Ozonid. Die Reaktion mit Natriumjodid in Eisessig erfolgt in der Kälte nur langsam. Beim Arbeiten in warmem Eisessig wird aber dieselbe Ausbeute am p-Nitrophenylhydrazon des Ketoaldehyds (Schmp. 156°) erhalten wie beim Ozonid.

3. 500 mg Sulfon I wurden in 6 ccm Methanol bei —30° ozonisiert. Das in einer Menge von 305 mg anfallende kristallisierte Reaktionsprodukt zeigte den Schmp. 147°. Auch nach der Bestimmung des aktiven Sauerstoffs (gef. 7,15 und 7,20%) scheint die Substanz mit dem Ozonid identisch zu sein.

Ozonid des Phenylbutadiensulfons[18])

Bei der Ozonisierung von 2-Phenylbutadien-sulfon[24]) wurde stets das gleiche Ozonid erhalten, gleichgültig ob 1. in abs. Chloroform, 2. in Methylenchlorid und Wasser oder 3. in abs. Methanol ozonisiert wurde. Die Ausbeuten betrugen (ohne Aufarbeitung der Mutterlaugen) 47,52 und 45%. Der Schmp. lag je nach Art des Erhitzens zwischen 127 und 143°. Das Ozonid läßt sich am besten aus abs. Chloroform umkristallisieren; es scheidet sich dabei in langen Prismen aus.

$C_{10}H_{10}O_5S$ (242,2) Ber. akt.O 6,61 Gef. 6,58, 6,54, 6,58
Mol.-Gew. (kryosk., Dioxan) Gef. 230.

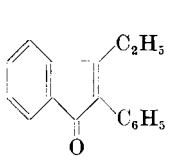
IV. Die Ozonisierung von 2,3-disubstituierten Indenonen

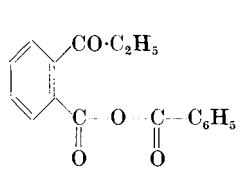
Von *Rudolf Criegee*, *Paulus de Bruyn* und *Gerhard Lohaus*

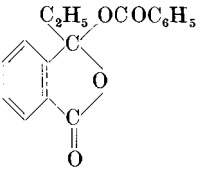
Unter den wenigen in der Literatur beschriebenen kristallisierten Ozoniden befindet sich auch dasjenige des 2-Phenyl-3-äthyl-indenons (I). R. L. Franc und Mitarbeiter[25]) beschreiben es als eine außergewöhnlich beständige Verbindung vom Schmp. 91°. Die Nacharbeitung ergab, daß das „Ozonid" keinen aktiven Sauerstoff besitzt, daß es in der Kälte quantitativ zu Benzoesäure und o-Propionylbenzoesäure (III) verseift wird und daß es sich aus dieser

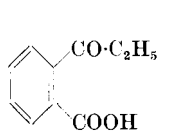
[25]) R. L. Frank, H. Eklund, J. W. Richter, C. R. Vannemann u. A. N. Wennerberg, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1 (1944).

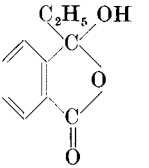
Säure durch Behandlung mit Benzoesäureanhydrid synthetisieren läßt. Das „Ozonid" ist daher in Wirklichkeit ein gemischtes Anhydrid aus o-Propionylbenzoesäure und Benzoesäure. Für ein solches Anhydrid kommen zwei Formeln IIa und IIb in Frage, die sich von den tautomeren Formeln IIIa und IIIb der o-Propionylbenzoesäure ableiten:


I


IIa

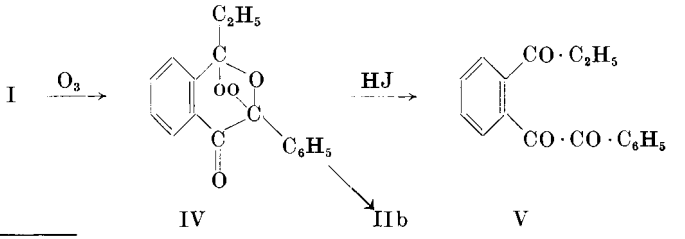

IIb


IIIa


IIIb

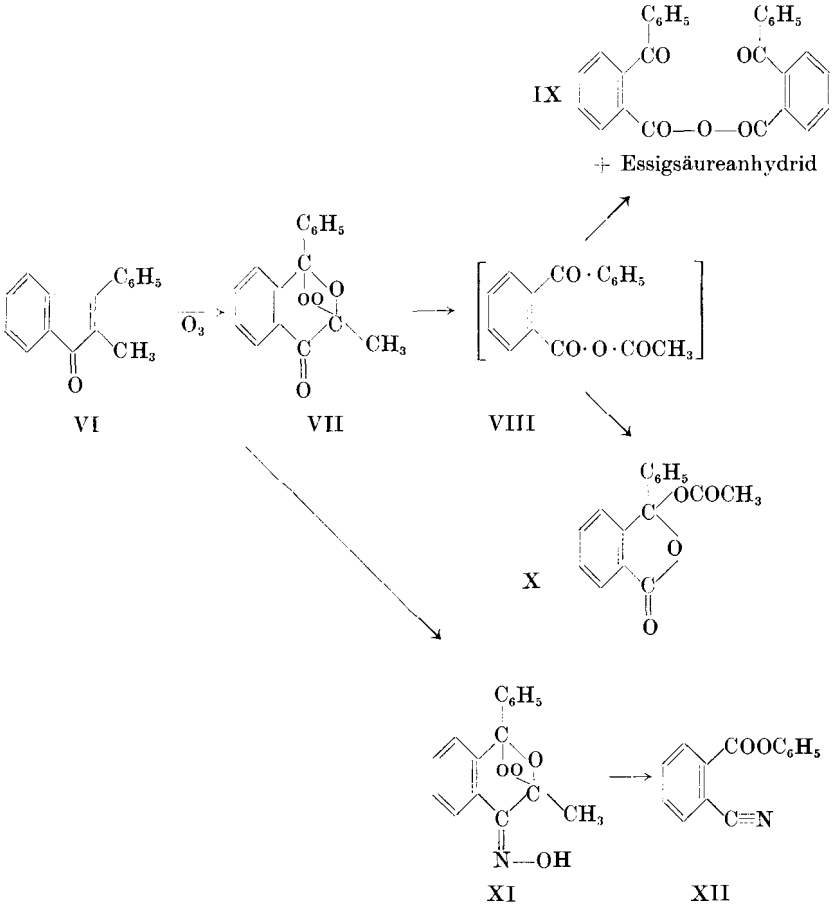
Das IR-Spektrum[26]) spricht für die cyclische Formulierung IIb des Anhydrids.

Ozonisiert man das Indenon I unter milderen Bedingungen, nämlich in Tetrachlormethan bei 0° und arbeitet sehr schnell und schonend auf, so kann man eine Verbindung erhalten, die aus Methanol in glänzenden Prismen kristallisiert und ungefähr bei 50° schmilzt. Sie verpufft lebhaft in der Flamme und setzt aus Natriumjodid-Eisessig schnell Jod in Freiheit. Dabei entsteht als Reduktionsprodukt o-Propionyl-benzil (V) vom Schmp. 92° in derben gelben Prismen. Die peroxydische Verbindung dürfte daher das Ozonid IV sein; es zersetzt sich bei zweitägigem Stehen im Eisschrank zu einem farblosen Öl, das nach einigen weiteren Tagen durchkristallisiert. Aus Methanol umkristallisiert erweist sich die neue Substanz identisch mit dem Anhydrid IIb. Die Umsetzungen können also folgendermaßen formuliert werden:


I IV IIb V

[26]) G. Lohaus, Dissertation, Karlsruhe 1952.

Ähnlich verhält sich 2-Methyl-3-phenyl-indenon (VI) gegen Ozon; nur ist das wahre Ozonid in diesem Fall stabiler. Es beginnt sich bei Raumtemperatur erst nach mehreren Wochen zu zersetzen. Das dabei entstehende Produkt ist zum größten Teil das Anhydrid der o-Benzoylbenzoesäure[27]) vom Schmp. 142° (IX)[28]). Offenbar disproportioniert sich das wahre gemischte Anhydrid VIII zu IX und Essigsäureanhydrid, so daß folgende Reaktionsfolge entsteht:



[27]) H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **14**, 1865 (1881).

[28]) Das UV-Spektrum (Fig. 2) zeigt dieselbe Schulter bei 330 mμ wie der wahre Ester der o-Benzoylbenzoesäure. Daher scheidet eine Formulierung als Pseudoanhydrid aus.

Behandelt man das Ozonid dagegen im frischen Zustand mit Essigsäureanhydrid und einem Tropfen Schwefelsäure, so erhält man prachtvolle quadratische Tafeln vom Schmp. 114°. In dieser Verbindung liegt das Pseudoanhydrid (3-Acetoxy-3-phenylphthalid) X vor, das schon v. Pechmann[27]) aus o-Benzoylbenzoesäure und Essigsäureanhydrid gewonnen und C. Graebe[29]) entsprechend

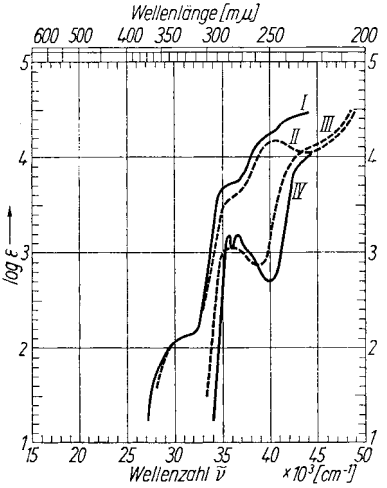


Fig. 4.

UV-Spektren von Derivaten der o-Benzoylbenzoesäure

I. Anhydrid der o-Benzoylbenzoesäure, in Chloroform.
II. Methylester der o-Benzoylbenzoesäure, in Hexan.
III. 3-Acetoxy-3-phenyl-phthalid, in Hexan.
IV. 3-Phenyl-phthalid, in Chloroform.

X formuliert hat. Eigene UV-Messungen (Fig. 4) bestätigen die cyclische Formulierung.

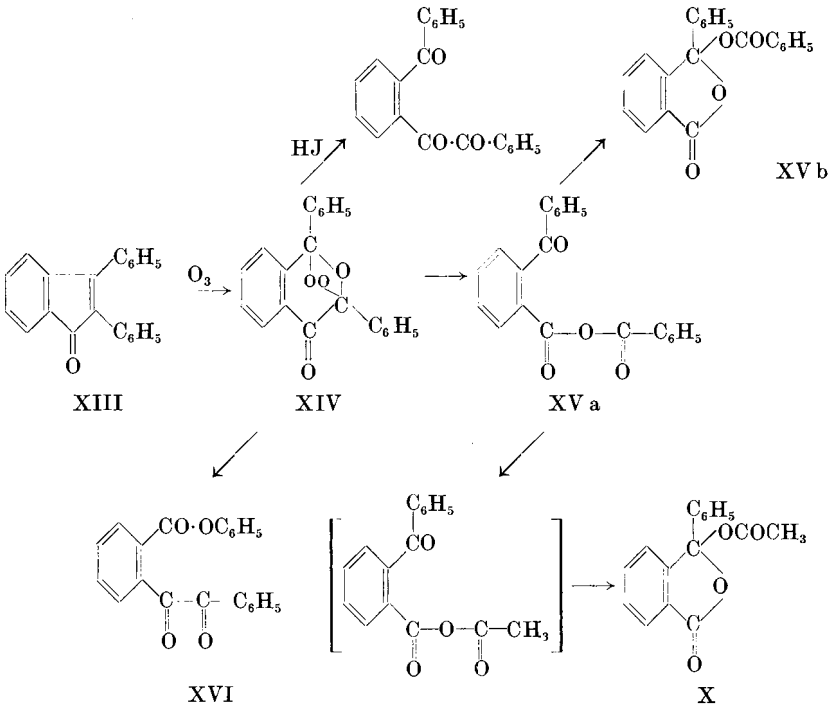
Das Ozonid VII bildet mit Hydroxylamin in Pyridin ein bemerkenswert stabiles Oxim XI, das mit Phosphorpentachlorid unter gleichzeitiger Peroxydumlagerung und Beckmannscher Umlagerung zweiter Art in den Phenylester der o-Cyanbenzoesäure (XII) übergeht.

Auch 2,3-Diphenyl-indenon (XIII) gibt unter milden Bedingungen ein kristallisiertes Ozonid (XIV), das sich etwa 8 Tage ohne Zersetzung aufheben läßt. Allmählich beginnt aber die Substanz zu zerfließen. Nach wochenlangem Stehen tritt wieder Verfestigung ein. Die Kristalle schmelzen bei 88° (Zers.) und sind nicht

[29]) Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2027 (1900).

mehr peroxydisch. Es handelt sich um das gemischte Anhydrid XV der Benzoesäure mit o-Benzoylbenzoesäure. Zwischen den möglichen Formulierungen XVa und XVb wurde keine Entscheidung getroffen.

Führt man die Ozonisierung des Indenons XIII in Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von etwas Schwefelsäure durch, so erhält man ein Gemisch ungefähr gleicher Teile einer farblosen und einer gelben Substanz. Die farblosen Kristalle erwiesen sich identisch mit dem gemischten Pseudoanhydrid X. Es dürfte durch Umanhydridisierung des entsprechenden Benzoesäurederivats (XV) entstanden sein. Die ebenfalls prachtvoll kristallisierende gelbe Substanz ist der Phenylester der Benzil-o-carbonsäure (XVI). Folgende Formelübersicht stellt die Versuchsergebnisse dar:

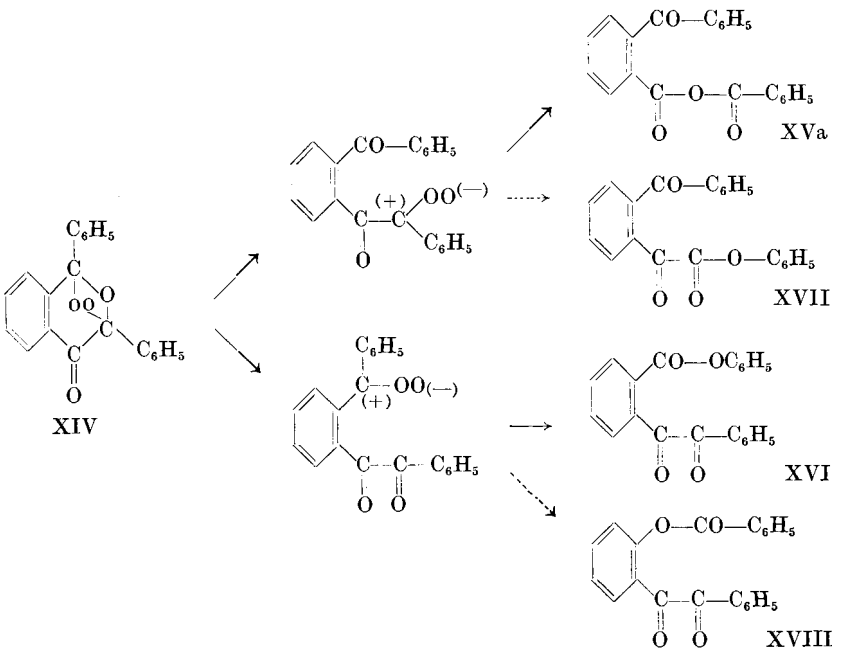


Zusammenfassend läßt sich also über das Verhalten der 2,3-disubstituierten Indenone das Folgende sagen: Entsprechend ihrem Bau mit der vollkommenen substituierten Doppelbindung in einem Fünfring bilden sich die schön kristallisierten monomeren Ozonide fast quantitativ. Ihre Beständigkeit ist aber im Gegensatz zu denen

des Dimethylcyclopentens oder des Dimethyl-butadiensulfons nur gering. Die Ursache dafür ist in der Wirkung der benachbarten C=O-Gruppe zu suchen. Im Endergebnis schiebt sich eines der peroxydischen O-Atome zwischen die C=O-Gruppe und das benachbarte C-Atom, wie es bei vielen „Peroxydumlagerungen" geschieht. Das dabei zunächst gebildete gemischte wahre Säureanhydrid lagert sich mehr oder weniger schnell in das cyclische Pseudoanhydrid um oder stabilisiert sich durch Disproportionierung.

Enthält das Indenon in der 3-Stellung einen aromatischen Rest, dann kann sich, wenigstens unter der Einwirkung von Säuren, das peroxydische O-Atom auch zwischen diesen und das benachbarte C-Atom schieben.

Die beiden Umlagerungen verlaufen vielleicht entsprechend folgendem Schema über die beiden möglichen zwitterionischen Zerfallsprodukte des Ozonids. Die Umlagerung der Zwitterionen scheint jeweils nur in einer Richtung zu verlaufen. Die an sich möglichen Reaktionsprodukte XVII und XVIII konnten nicht beobachtet werden. Bei der rein thermischen Umlagerung ist natürlich auch ein radikalischer Mechanismus zu diskutieren.



Daß die Gewinnung kristallisierter, wenn auch unbeständiger Ozonide bei den Indenonen auf der Lage der Doppelbindung in einem Ring beruht, scheint daraus hervorzugehen, daß ein analog gebautes α,β-ungesättigtes Keton mit der Doppelbindung in einer Kette kein Ozonid liefert. Es handelt sich um das Benzal-desoxybenzoin XIX. Bei seiner Ozonisierung tritt sofort die gelbe Farbe des Benzils auf und auch bei der schonenden Aufarbeitung kann nur dieses neben Benzoesäure und Benzaldehyd-peroxyden isoliert werden.

XIX

Die Umlagerung der Indenon-Ozonide ist nur ein Sonderfall für die weit verbreitete Erscheinung der „anomalen" Ozonisierung. Viele ungesättigte Verbindungen, die benachbart zur Doppelbindung funktionelle Gruppen (z. B. —C=O, —CH_2OH, —S— usw.) tragen, erleiden außer der Spaltung der Doppelbindung eine Spaltung der zu diesen Gruppen führenden Einfachbindung[30]). Selbst bei Kohlenwasserstoffen tritt nach der sorgfältigen Untersuchung von K. Ziegler, W. Hechelhammer, H. D. Wagner und H. Wilms[31]) die anomale Ozonisierung in mehr oder weniger großem Umfang ein. Ob es sich dabei um Umlagerungen der Ozonide oder um solche der als Vorstufe angenommenen Zwitterionen handelt, mag von Fall zu Fall verschieden sein.

Beschreibung der Versuche

3-Benzoyloxy-3-äthyl-phthalid (2-Propionylbenzoesäure-pseudobenzoesäureanhydrid) (IIb)

1. 2-Phenyl-3-äthyl-indenon (I) wurde nach den Angaben von Frank[25]) bei 0° ozonisiert. Als Lösungsmittel eignet sich am besten CCl_4. Beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das beim Anreiben mit Methanol erstarrte. Aus abs. Methanol farblose Kristalle, Schmp. 91°.

Die Substanz schmilzt ohne Zersetzung und enthält keinen aktiven Sauerstoff. In der Kälte werden 2 Mol methanolischer Natronlauge verbraucht. Das beim Ansäuern der eingedampften Lösung erhaltene Kristallgemisch wurde durch Sublimation getrennt: Benzoesäure, Schmp. 121°; Rückstand: Propiophenon-o-carbonsäure (III), Schmp. [aus Wasser] 91°. Identifizierung durch Überführung mit Hydrazin in 1-Äthyl-phthalazon vom Schmp. 168°[32]).

2. 2,26 g Benzoesäureanhydrid wurden mit 1,78 g Propiophenon-o-carbonsäure gemischt und i. V. auf 80° erwärmt. Dabei sublimierten im ganzen 1,22 g

[30]) Zusammenstellung solcher Fälle s. J. E. Leffler, Chem. Reviews **45**, 385 (1949).

[31]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 99 (1950).

[32]) V. Paul, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2014 (1899).

Benzoesäure fort. Der erkaltete Rückstand kristallisierte beim Reiben mit Methanol, Schmp. [aus Methanol oder Methylenchlorid-Petroläther] 92—93°. Keine Depression mit dem Ozonisierungsprodukt des Indenons.

3. 300 mg Silbersalz der Propiophenon-o-carbonsäure in 6 ccm abs. Dioxan wurden mit 170 mg Benzoylchlorid versetzt. Nach 2-stündigem Stehen wurde vom Silberchlorid abgesaugt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. V. verbleibende Rückstand konnte erst nach mehreren Wochen zur Kristallisation gebracht werden. Schmp. 92°.

Propiophenon-o-carbonsäure-methylester. Der als Vergleichssubstanz für die J.R.-Spektren benötigte Ester wurde aus Propiophenon-o-carbonsäure durch Methylierung mit Diazomethan in Äther hergestellt. Das Destillat (Sdp. 95 bis 96°/0,03) erstarrte vollständig und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 46°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,2) Ber. CH_3O 16,14 Gef. CH_3O 16,14, 16,18

Bisher war der Ester nur als Flüssigkeit beschrieben, lag also nicht in reiner Form vor. [33])

Ozonid des 2-Phenyl-3-äthyl-indenons (IV)

1,77 g Phenyl-äthyl-indenon wurden in 25 ccm CCl_4 bei 0° mit etwa 5-proc. Ozon behandelt, bis die orangefarbene Lösung fast farblos geworden war (Dauer $1^1/_2$ Stunden).

Die Hälfte der Lösung wurde mit Petroläther versetzt, worauf sich ein Öl abschied, das beim Reiben unter Eiskühlung schnell erstarrte. Die Kristalle wurden in 30° warmem Methanol gelöst; beim Abkühlen auf 0° schieden sich schöne glänzende Prismen ab, die bei 50° (Zers.) schmolzen. Die Substanz verpufft lebhaft in der Flamme und setzt aus Natriumjodid in Eisessig schnell Jod in Freiheit.

Nach 2-tägigem Stehen im Eisschrank hatten sich die Kristalle zu einem farblosen Öl zersetzt, das nach einigen weiteren Tagen beim Reiben kristallisierte. Aus Methanol schöne rhombische Prismen, Schmp. 90°. KeineDepression mit dem oben beschriebenen 3-Benzoyloxy-3-äthyl-phthalid.

Die andere Hälfte der ozonischen Lösung wurde sofort mit einer Lösung von Natriumjodid in Eisessig versetzt. Unter Erwärmung erfolgte starke Jodausscheidung. Nach 10 Min. wurde das Jod mit Thiosulfat entfernt. Die gelbe CCl_4-Lösung wurde kurz mit $CaCl_2$ getrocknet, dann ließ man das Lösungsmittel verdunsten. Es bildeten sich derbe gelbe Prismen, die in wenig gelbem Öl eingebettet waren. Nun wurde abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Die Substanz ließ sich aus Methanol umkristallisieren und schmolz dann bei 92° (korr.). Es handelt sich um das schon von Frank[25]) beschriebene o-Propionylbenzil (V).

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,3)	Ber.	C 76,87	H 5,30	O 18,03
	Gef.	» 76,86	» 5,33	» 17,90

Aus der Mutterlauge schieden sich beim längeren Stehen farblose Kristalle vom Schmp. 90° ab, die sich mit dem Phthalid-Derivat identisch erwiesen. Es muß sich daher schon während der Ozonisierung ein kleiner Teil des Ozonids umgelagert haben.

Ozonid des 2-Methyl-3-phenyl-indenons (VII)

0,5 g 2-Methyl-3-phenyl-indenon[34]) in 10 ccm CCl_4 wurden bis zur Entfärbung der Lösung ozonisiert. Dann wurde das Lösungsmittel im starken Luftstrom verdunstet. Der kristallisierte Rückstand wurde schnell aus warmem Alkohol um-

[33]) K. W. F. Kohlrausch u. R. Seka, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 469 (1944).
[34]) R. de Fazi, Gazz. chim. ital. **54**, 998 (1924).

kristallisiert. Schöne fast farblose Kristalle, Schmp. um 90° (Zers.). Beim Auffallenlassen auf die heiße Platte der Kofler-Heizbank schmilzt das Ozonid sofort bei 108°. Ausbeute 0,4 g.

$C_{16}H_{12}O_4$ (268,3)	Ber.	C 71,63	H 4,51	O 23,86	akt.O 5,99
	Gef.	» 71,80	» 4,86	» 23,40	» 5,75

Als Lösungsmittel bei der Ozonisierung können auch Methanol oder Eisessig verwendet werden. Eine in vielen andern Fällen beobachtete Mitbeteiligung dieser Lösungsmittel an der Ozonisierungsreaktion tritt hier nicht ein.

Oxim (XI). 0,3 g des frisch umkristallisierten Ozonids wurden in 4 ccm abs. Pyridin mit 0,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid 2 Tage bei 0° aufbewahrt. Dann wurde in 2n-Schwefelsäure gegossen. Das ausgefallene Öl erstarrt beim Reiben; die getrocknete Substanz kann aus Chloroform mit Petroläther kristallisiert werden. Schmp. 140—141°.

$C_{16}H_{13}O_4N$ (283,3)	Ber.	C 67,84	H 4,63	O 22,59	N 4,95
	Gef.	» 67,68	» 4,63	» 22,70	» 4,95

Setzt aus Natriumjodid-Eisessig in der Kälte Jod in Freiheit und reagiert mit Titanschwefelsäure.

Phenylester der o-Cyanbenzoesäure (XII). 0,6 g des Oxims (XI) wurden in 2—3 ccm abs. Benzol suspendiert. Dazu gab man unter äußerer Kühlung mit Wasser einige Körnchen Phosphorpentachlorid. Am andern Tag wurde mit Wasser versetzt und die Benzolschicht abgetrennt. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein leicht kristallisierendes Öl. Die Kristalle wurden mit 40-proc. Alkohol gewaschen, in sehr wenig Chloroform gelöst und durch Petroläther zusatz bei Eiskühlung zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 0,35 g, Schmp. 73°.

$C_{14}H_9O_2N$ (223,2)	Ber.	C 75,32	H 4,06	O 14,34	N 6,28
	Gef.	» 75,18	» 4,15	» 14,40	» 6,33

Die Substanz läßt sich leicht alkalisch verseifen. Nach dem Ansäuern tritt starker Phenolgeruch auf.

Umlagerung des Ozonids VII

Das Ozonid des 2-Methyl-3-phenyl-indenons ist nur beschränkt haltbar. Die Kristalle riechen beim Liegen an der feuchten Luft schon nach wenigen Tagen nach Essigsäure und beginnen klebrig zu werden. Nach etwa 3 Wochen ist der Gehalt an aktivem Sauerstoff auf die Hälfte zurückgegangen.

Eine Probe von 1,5 g des Ozonids wurde eingeschmolzen und bei Zimmertemperatur 3 Monate aufbewahrt. In dieser Zeit hatte sich die Substanz völlig verflüssigt. Sie roch stark nach Essigsäureanhydrid und kristallisierte beim Reiben zum großen Teil aus. Durch Umkristallsiation aus Methanol wurden Kristalle vom Schmp. 124—125° erhalten, die mit o-Benzoylbenzoesäure (Schmp. 126—127°) starke Depression ergaben. Es handelt sich vielleicht um das gemischte Anhydrid von Essigsäure und o-Benzoyl-benzoesäure (VIII). Beim Versuch eines nochmaligen Umkristallisierens konnte jedoch diese Substanz nicht wieder erhalten werden. Vielmehr schieden sich Kristalle vom Schmp. 140—141° ab, die sich mit dem Anhydrid der o-Benzoylbenzoesäure[27]) (IX) identisch erwiesen. Bei späteren Versuchen konnte nur mehr das Anhydrid IX, aber niemals mehr die Substanz vom Schmp. 124—125° erhalten werden.

3-Acetoxy-3-phenyl-phthalid (X)
(2-Benzoylbenzoesäure-pseudoessigsäureanhydrid)

Fein gepulvertes Ozonid VII des 2-Methyl-3-phenyl-indenons wird portionenweise unter Kühlung in Essigsäureanhydrid eingetragen, das auf 8 ccm 1 Tropfen konz. Schwefelsäure enthält. Nach vollständiger Auflösung gießt man in Eis-

wasser und kristallisiert die ausgeschiedene Substanz aus Chloroform-Petroläther oder aus Methanol um. Farblose, glänzende Täfelchen, Schmp. 114° (korr.).

$C_{16}H_{14}O_4$ (268,3)	Ber.	C 71,63	H 4,51	O 23,86
	Gef.	» 71,96	» 4,76	» 23,50

Mit einem synthetisch aus o-Benzoylbenzoesäure und Essigsäureanhydrid[27]) hergestellten Präparat tritt keine Schmelzpunktsdepression ein.

Das Phthalid setzt beim Erwärmen aus Natriumjodid-Eisessig langsam Jod in Freiheit und wurde daher zunächst irrtümlich für ein Peroxyd gehalten. Es entsteht bei dieser Reaktion unter Herausreduktion der Acetoxylgruppe und Verknüpfung von zwei übrigbleibenden Resten 3,3'-Diphenyl-diphthalidyl-3,3', das schon F. Ullmann[35]) durch Reduktion von o-Benzoylbenzoesäure mit Jodwasserstoff und Phosphor gewonnen hatte.

Ozonid des 2,3-Diphenyl-indenons (XIV)

1,41 g 2,3-Diphenyl-indenon (XIII) in 25 ccm CCl_4 wurden bei 0° ozonisiert, bis die Orangefarbe der Lösung fast ganz verschunden war. Das Lösungsmittel wurde i. V. verdampft und der schwach gefärbte ölige Rückstand mit Petroläther versetzt und 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Dabei bildeten sich farblose Nadelkissen, die von etwas orangefarbenem Öl durchtränkt waren. Die Kristalle wurden nach dem Absaugen in wenig warmem (nicht siedendem!) Methanol gelöst und nach dem Erkalten durch vorsichtige Zugabe einiger Tropfen Wasser wieder zur Kristallisation gebracht. Schöne, glänzende, völlig farblose Nadeln, die beim Aufstreuen auf die Kofler'sche Heizbank sofort bei 105° schmelzen. Bei längerer Dauer des Erhitzens sinkt der Schmp. stark ab. In der Flamme tritt lebhafte Verpuffung ein.

$C_{21}H_{14}O_4$ (330,3)	Ber.	C 75,65	H 4,35	O 19,80
	Gef.	» 76,35	» 4,27	» 19,38

Das gleiche Ozonid entsteht auch, wenn die Ozonisierung in Cyclohexan- oder in Methanollösung vorgenommen wird. Das Ozonid scheidet mit Natriumjodid in Eisessig schnell Jod aus. Wird das Jod nach einer Stunde mit Thiosulfat entfärbt und die Lösung dann mit Wasser verdünnt, so scheidet sich ein bald kristallisierendes Öl ab. Aus Äther hellgelbe Prismen, Schmp. 94°. Keine Depression mit o-Benzoylbenzil[36]).

Beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur verwandelt sich das Ozonid in etwa 8 Tagen zu einem farblosen Öl, das nach einigen weiteren Wochen z. T. wieder kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus wenig Methanol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser erhält man kleine, farblose Prismen, Schmp. (Kofler-Heizbank) 88°.

$C_{21}H_{14}O_4$ (330,3)	Ber.	C 76,35	H 4,27	
	Gef.	» 76,58	» 4,64	

Die Substanz dürfte das gemischte Anhydrid aus Benzoesäure und o-Benzoylbenzoesäure (XVa) oder das isomere 3-Benzoyloxy-3-phenylphthalid (XVb) darstellen.

Ozonisierung von 2,3-Diphenyl-indenon in Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure

10 g Diphenyl-indenon (XIII) wurden in 30 ccm Essigsäureanhydrid heiß gelöst und durch schnelles Abkühlen fein kristallin abgeschieden. Nun wurde 1 ccm konz. Schwefelsäure zugefügt und unter guter Wasserkühlung ozonisiert,

[35]) Liebigs Ann. chem. **291**, 17 (1896).

[36]) A. Garcia-Banus, An. Soc. españ. Física quim **26**, 380 (1928); Chem. Zbl. **1929**, II, 1412.

bis die Lösung fast farblos geworden war. Die Reaktionsmasse wurde in viel Wasser gegossen. Dabei schied sich ein gelbes Öl ab, das beim häufigen Durchrühren und Reiben allmählich kristallisierte. Das Kristallisat stellt ein Gemisch von farblosen und gelben Kristallen dar. Es wurde in heißem Alkohol gelöst und von Verunreinigungen abfiltriert. Beim ruhigen Abkühlen bis auf 30° schieden sich schöne, rein gelbe Prismen vom Schmp. 115° (korr.) ab (s. u.). Aus der Mutterlauge konnten durch vorsichtiges Versetzen mit Wasser und weiterer Abkühlung noch zwei weitere Portionen der gelben Substanz isoliert werden. Die letzte Mutterlauge, die nur noch ganz schwach gelb war, schied beim Umgießen spontan die farblose Substanz in großen Tafeln vom Schmp. 114° (korr.) ab. Die Substanz erwies sich nach Mischschmp. und Eigenschaften als identisch mit 3-Acetoxy-3-phenyl-phthalid (X).

Phenylester der Benzil-o-carbonsäure (XVI). Gelbe Prismen, Schmp. 115°.

$C_{21}H_{14}O_4$ (330,3)	Ber.	C 76,35	H 4,27	O 19,38
	Gef.	» 76,82	» 4,44	» 18,90

330 mg der Substanz wurden in 10 ccm heißem Alkohol gelöst und tropfenweise mit verd. Kalilauge versetzt, bis Phenolphthalein dauernd rot gefärbt wurde. Nach Zugabe eines Körnchens fester Kohlensäure wurde Wasser zugegeben und ausgeäthert. Das Phenol wurde der Ätherlösung mit Alkali entzogen und als Tribromphenol (Schmp. 92°) bestimmt; Ausbeute 250 mg. Die zuerst erhaltene wäßrige Schicht wurde angesäuert und ausgeäthert. Der Äther hinterließ beim Verdunsten blaßgelbe Nadelbüschel, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther bei 144° (korr.) schmolzen. K. Schaum[37]) gibt als Schmp. der Benzil-o-carbonsäure 143,5° an.

Ozonisierung von Benzal-desoxybenzoin (XIX)

Durch eine Lösung von 1,5 g Benzal-desoxybenzoin[38]) in 25 ccm abs. CCl_4 wurde bei 0° das Doppelte der theoretisch notwendigen Menge Ozon durchgeleitet. Schon gleich nach Beginn der Reaktion tritt intensive Gelbfärbung auf. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. V. verdampft. Der Rückstand erstarrte z. T. und wurde abgesaugt: 935 mg gelbe Kristalle, Schmp. (aus Methanol) 94°. Keine Depression mit Benzil. Aus den flüssig gebliebenen, stark peroxydischen Anteilen wurden 102 mg Benzoesäure (Schmp. 122°) und nach der Reduktion mit Jodid-Bisulfit 231 mg Benzaldehyd (als p-Nitrophenylhydrazon, Schmp. 192°) isoliert.

V. Die Ozonspaltung der Acetylenbindung

Von *Michael Lederer*

Die Ozonspaltung von Acetylenen ist viel seltener durchgeführt worden als die von Olefinen[39]). Als Reaktionsprodukte wurden meist die durch völlige Spaltung der dreifachen Bindung entstandenen Carbonsäuren gefaßt. Nur in vereinzelten Fällen gelang die Isolierung von α-Dicarbonylverbindungen. So erhielten A. Wohl und K. Bräunig[40]) bei der Ozonisierung von Acetylen in der Gasphase neben Ameisensäure Glyoxal; E. Briner und R. Wunenburger[41]) machten dieselbe Feststellung auch für verdünnte

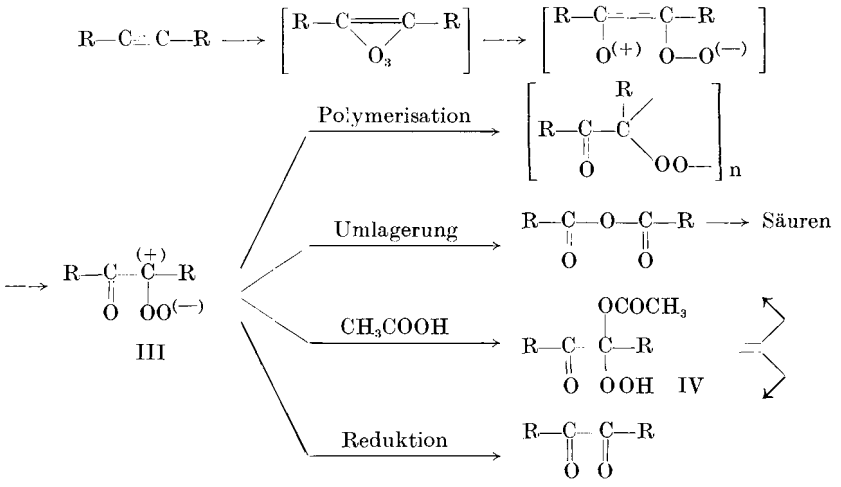
[37]) Liebigs Ann. Chem. **462**, 194 (1928).
[38]) E. Knoevenagel u. R. Weissgerber, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 441 (1893).
[39]) Zusammenfassung L. Long jr., Chem. Reviews **27**, 437 (1940).
[40]) Chemiker-Ztg. **44**, 157 (1920).
[41]) Helv. chim. Acta **12**, 786 (1929).

Lösungen. T. L. Jacobs[42]) isolierte aus Tolan neben Benzoesäure 5% Benzil und N. A. Khan und M. S. Newman[43]) aus Stearolsäure 4% Diketo-stearinsäure.

Über den Chemismus der Ozonisierung von Acetylenen ist noch weniger bekannt. Für das Entstehen von Carbonsäuren werden manchmal die Säureanhydride als Zwischenprodukte angenommen. So erklären H. Paillard und C. Wieland[44]) das Entstehen von Kohlenoxyd bei der Ozonspaltung von 1-Heptin mit dem Zerfall eines gemischten Capronsäure-Ameisensäure-Anhydrids.

Ozonide als Primärprodukte bei der Ozonisierung von Acetylenen hat schon Harries postuliert. Doch ist noch kein einziges definiertes Acetylen-ozonid beschrieben worden. Es ist auch äußerst unwahrscheinlich, daß solche Verbindungen, die in Übertragung der Staudingerschen Formulierung für Olefinozonide die Konstitution I besitzen müßten, existieren können.

Schon die „Moloxyde" II sind — wenigstens in monomerer Form — nicht bekannt; in dem Ozonid I müßte aber durch Zusammentreffen von Dreiring, Vierring und Peroxydgruppe die Instabilität noch erheblich größer sein. Die Übertragung der Vorstellungen vom Verlauf der Ozonolyse bei Olefinen auf diejenige bei Acetylenen läßt vielmehr folgendes Reaktionsschema erwarten:



[42]) J. Amer. chem. Soc. **58**, 2272 (1936).
[43]) J. org. Chemistry **17**, 1063 (1952).
[44]) Helv. chim. Acta **21**, 1356 (1938).

Aus einem instabilen Primär-ozonid wird sich durch Heterolyse ein ebenfalls instabiles Zwitterion mit kationischem Sauerstoff bilden, das augenblicklich durch Elektronenverschiebung in das Zwitterion III übergeht. Von hier aus gabeln sich die Reaktionswege. Als möglich erscheint: 1. Polymerisation zu einem polymeren α-Keto-peroxyd, 2. Umlagerung zu einem Säureanhydrid, 3. Addition von Verbindungen vom Typ HX (z. B. von Essigsäure zu IV), 4. Reduktion zu einem α-Diketon.

Als geeignete Ausgangs-Verbindung zur Prüfung dieses Reaktionsschemas wurde das Dibenzoat des 1,4-Butindiols[45]), $C_6H_5COO \cdot CH_2C{=}CCH_2 \cdot OCOC_6H_5$ (V), gewählt. Einmal war bei dieser Verbindung mit kristallisierten Reaktionsprodukten zu rechnen. Zum andern zeigte sich, daß über 90% der Acetylenbindung durch Ozon abgesättigt wird, bevor ein merklicher Angriff auf die Benzolkerne stattfindet. Bei der gegenüber Olefinen wesentlich geringeren Reaktionsgeschwindigkeit der Acetylene mit Ozon darf dieser Punkt nicht vernachlässigt werden. Eine Überozonisierung ist daher auf alle Fälle zu vermeiden.

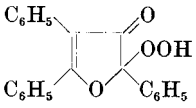
Ozonisiert man V in CCl_4, so erhält man je nach der Reaktionstemperatur eine klebrige oder amorphe feste Masse, die sofort nach Entfernung des Lösungsmittels unter starker Rauchentwicklung verpufft. Sie konnte daher nicht gereinigt oder analysiert werden. Vielleicht liegen hier polymere α-Ketoperoxyde vor.

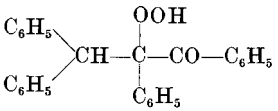
Wesentlich glatter ist hingegen der Reaktionsverlauf bei Gegenwart von Eisessig. Ohne jegliche Abscheidung amorpher Produkte erhält man eine klare farblose Lösung, wenn man das Dibenzoat in einer Mischung von 10 Vol. CCl_4 und 2 Vol. Eisessig bei -20^0 ozonisiert. Gießt man diese Lösung in tiefgekühlten Petroläther, so läßt sich in 83-proc. Ausbeute eine farblose Verbindung gewinnen, die aus Benzol-Petroläther in derben, prismatischen Nadeln vom Schmp. 80^0 anfällt. Die erste Mutterlauge der Substanz liefert noch 12% d. Th. an Benzoylglykolsäure.

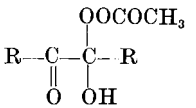
Das Hauptprodukt hat die Formel $C_{20}H_{18}O_9$ und besitzt die Konstitution IV ($R = C_6H_5COO \cdot CH_2-$). Der aktive Sauerstoff entspricht der Berechnung; das Jod wird bei der Bestimmung sehr schnell in Freiheit gesetzt, wie es bei Hydroperoxyden allgemein der Fall ist. Das Reduktionsprodukt, das auch bei der katalytischen Hydrierung gewonnen wird (Ausbeute 97%), kristallisiert in grüngelben Nadeln vom Schmp. 168–172° (Zers.). Es stellt das α-Diketon $C_6H_5OCO \cdot CH_2COCOCH_2 \cdot OCOC_6H_5$ (VI) dar, dessen Bau u. a. durch Persäureoxydation zur Benzoylglykolsäure bewiesen

[45]) Wir danken Herrn Prof. Dr. Reppe für die freundliche Überlassung von 1,4-Butindiol.

wurde. Die Acetoxygruppe im Ozonisierungsprodukt wird beim Stehen an der feuchten Luft als Essigsäure abgespalten (Geruch) und kann mit p-Phenyl-phenacyl-bromid nachgewiesen werden. Das einzige Bedenken gegen die Formel IV entstand durch das Ausbleiben der bei Hydroperoxyden sonst allgemein stürmischen Reaktion mit Bleitetraacetat. Es zeigte sich aber, daß auch andere α-Keto-hydroperoxyde, nämlich die Verbindungen VII[46]) und VIII[47]), in Eisessig diese Reaktion nicht zeigen. Vielleicht sind


VII


VIII


IVa

relativ stabile H-Brücken zwischen OOH- und C=O-Gruppe an diesem Verhalten schuld. Die einzige alternative Formulierung IVa erscheint weniger wahrscheinlich als IV, weil sie ein Addukt von Peressigsäure an das Diketon VI darstellen würde und solche Addukte sonst nirgends als beständige Verbindung isolierbar sind.

Löst man das Peroxyd IV in Pyridin, so tritt unter spontaner Erwärmung Umlagerung ein. Benzoylglykolsäure ließ sich mit 84-proc. Ausbeute isolieren. Daß diese Reaktion über das Benzoylglykolsäureanhydrid führt, wird dadurch nahegelegt, daß die rein thermische Zersetzung u. a. dies Anhydrid in Substanz liefert.

Ohne Isolierung des Peroxyds IV kann man das Diketon VI in etwa 60-proc. Ausbeute erhalten, wenn man die nach der Ozonisierung erhaltene Lösung sofort mit NaJ in Eisessig reduziert. Läßt man dagegen die ozonisierte Lösung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen, so ist kein aktiver Sauerstoff mehr nachzuweisen und die Aufarbeitung liefert neben Spuren des Diketons 73% an Benzoylglykolsäure.

Durch diese Versuche ist nicht nur das aufgestellte Reaktionsschema bestätigt worden. Vielmehr hat man es — wenigstens bei dem gewählten Beispiel — in der Hand, die Ozonisierung des Acetylens je nach Wunsch zum α-Diketon oder zur Säure als Hauptprodukt zu leiten. Das Diketon erhält man bevorzugt, wenn man kleine Ansätze schnell ozonisiert und sofort danach reduziert. Die Säure wird fast alleiniges Reaktionsprodukt, wenn man den ozonisierten Ansätzen Zeit zur Umlagerung läßt.

[46]) E. P. Kohler, F. H. Westheimer u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **58**, 264 (1936); vgl. J. Rigaudy, C. r. **226**, 1993 (1948).

[47]) R. C. Fuson, E. W. Maynert u. W. J. Shenk, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1939 (1945).

Zur Gewinnung der Diketone ist es häufig zweckmäßiger, an Stelle von Eisessig dem CCl_4 Methanol zuzusetzen. Zwar gelang in diesem Fall nicht die Isolierung von methoxylhaltigen Zwischenprodukten, doch scheint die Umlagerung zum Säureanhydrid langsamer zu erfolgen als bei Verwendung von Eisessig. Durch Anwendung dieser Methodik konnten auch aus anderen Acetylenen α-Diketone gewonnen werden. So entstand 1,4-Di-acetoxy-butandion-2,3 ($CH_3COO \cdot CH_2COCOCH_2 \cdot OCOCH_3$) aus dem Diacetat des Butindiols in 35-proc., Benzil aus Tolan in 51-proc., Decan-5,6-dion aus Dibutylacetylen in 39-proc. und 1,1,4,4-Tetraphenyl-butandion-2,3 aus dem entsprechenden Acetylen in 29-proc. Ausbeute. Die Ausbeuten, die sich zweifellos bei systematischer Untersuchung verbessern lassen, sind zwar nicht allzu gut, übertreffen aber bei weitem diejenigen, die man früher — und dazu nur in einzelnen Fällen — bei der Ozonisierung von Acetylenen erhielt.

Beschreibung der Versuche[48])

1,4-Dibenzoxy-butin-2[49]) (V). Butindiol wurde in Pyridinlösung mit Benzoylchlorid benzoyliert. Der Schmp. des Reaktionsproduktes lag nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 75—76°.

1,4-Dibenzoxy-butandion-2,3 (VI). 1,5 g Dibenzoxybutin wurden in einer Mischung von 15 ccm CCl_4 und 2,5 ccm Eisessig bei —25° eine Stunde lang ozonisiert (Ozongehalt 5—6%, Strömungsgeschwindigkeit 5,5 l/Stunde). Sofort anschließend wurde eine gesättigte Lösung von Natriumjodid in Eisessig zugegeben, durchgeschüttelt und $^1/_2$ Stunde unter Kühlung stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Äther und Aceton nachgewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 645 mg, 58%. Die gelbgrünen Nadeln sind in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich und schmelzen unter Braunfärbung bei 168—172°.

$C_{18}H_{14}O_6$ (326,3)	Ber.	C 66,25	H 4,32	O 29,42
	Gef.	» 66,51	» 4,38	» 29,2

Aus dem Filtrat des Diketons wurden nach der Reduktion des gebildeten Jods mit Thiosulfat die sauren Anteile isoliert. Gewonnen wurden dabei 236 mg Benzoylglykolsäure[50]), Schmp. (aus Petroläther) 112°.

Dibenzoat des 2,3-Dioxymethyl-chinoxalins. 0,15 g des α-Diketons in 10 ccm Eisessig wurden mit 60 mg o-Phenylendiamin erwärmt, bis die erst gelbe Lösung farblos geworden war. Der beim Verdünnen mit Wasser ausfallende Niederschlag wurde aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 137°.

$C_{24}H_{18}O_4N_2$ (340,4) Ber. N 7,03 Gef. N 7,17

Benzoylglykolsäure. Ozonisiert man 0,5 g Dibenzoxy-butin wie oben beschrieben, läßt aber danach die Lösung zwei Tage bei Raumtemperatur stehen, dampft

[48]) Einzelheiten s. M. Lederer, Dissertation, Karlsruhe 1953.

[49]) A. W. Johnson, J. chem. Soc. [London] **1946**, 1009; Q. Quilico u. G. St. d'Alcontres, Gazz. chim. ital. **79**, 654 (1949); Chem. Zbl. **1950**, II, 289.

[50]) P. Brigl u. H. Grüner, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 641 (1932).

sodann i. V. zur Trockne und isoliert aus dem in Äther gelösten Rückstand die sauren Anteile, so gewinnt man 0,46 g = 73% Benzoylglykolsäure vom Schmp. 112°.

1,4-Dibenzoxy-2-hydroperoxy-2-acetoxy-butanon-3
(IV, R = $C_6H_5COOCH_2$—)

0,5 g Dibenzoxy-butin wurden wie oben bei —25° ozoniert. Die schwach blau gefärbte Lösung wurde in 20 ccm gekühlten Petroläther gegossen. Unter Reiben mit einem Glasstab wurde auf —40 bis —50° abgekühlt, bis das erst abgeschiedene Öl ganz durchkristallisiert war. Nach Erwärmen auf 0° wurde abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Ausbeute 568 mg = 83%. Die Substanz wurde in 10 ccm abs. Benzol unter schwachem Erwärmen gelöst und durch vorsichtigen Petrolätherzusatz zur Kristallisation gebracht. Derbe prismatische Nadeln, Schmp. 80° (Zers.).

$C_{20}H_{18}O_9$ (402,3)	Ber.	C 59,70	H 4,51	O 35,79	akt.O 3,98
	Gef.	» 59,70	» 4,64	» 35,8	» 3,95

Katalytische Hydrierung. 0,31 g des Peroxyds in 20 ccm Eisessig wurden bei Gegenwart von PtO_2 hydriert. Die Lösung färbt sich gelb und das schwerlösliche Diketon VI fällt bald aus. Unterbricht man nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff die Hydrierung, so erhält man das Diketon in 97-proc. Ausbeute.

Reaktion mit Pyridin. 0,24 g des Peroxyds wurden in 2 ccm abs. Pyridin gelöst; hierbei trat Erwärmung und Gelbfärbung ein. Das Pyridin wurde i. V. abgedunstet und der in Chloroform gelöste Rückstand mit Sodalösung ausgeschüttelt. Die angesäuerte Sodalösung wurde mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers verblieben 180 mg = 84% Benzoylglykolsäure vom Schmp. 106—108°.

Thermische Zersetzung. Eine Probe des Peroxyds in einem Reagenzglas wurde im Bad auf 80° erwärmt. Unter Gasentwicklung trat Zersetzung ein. Der Rückstand wurde nach dem Erkalten mit abs. Äther behandelt und das Ätherunlösliche aus Aceton-Petroläther kristallisiert. Es bildeten sich lange, farblose Nadeln des Benzoylglykolsäureanhydrids. Schmp. 123°. Keine Depression mit einem nach Brigl und Grüner[50]) hergestellten Vergleichspräparat.

Bei der thermischen Zersetzung von 1,18 g des Peroxyds in Benzol-lösung ($^1/_2$ Stunde bei 80°) wurden erhalten: Essigsäure, Benzoesäure (wenig), Benzoylglykolsäure (0,17 g), Benzoylglykolsäureanhydrid (0,32 g) und an Gasen Sauerstoff, Kohlenoxyd, Kohlendioxyd und Methan.

Reaktion mit Phenylhydrazin. 0,35 g des Peroxyds gaben mit 0,18 g (2 Mol) Phenylhydrazin in 6 ccm Methanol sofort unter Gasentwicklung eine Fällung (0,3 g). Das Phenylhydrazon des 1,4-Dibenzoxy-butandions kristallisierte aus Essigester in farblosen Nadeln vom Schmp. 122—124°.

$C_{24}H_{20}O_5N_2$ (416,4) Ber. N 6,73 Gef. N 6,24

Verwendet man bei der gleichen Reaktion drei Mol Phenylhydrazin (0,11 g) auf 1 Mol (0,11 g) des Peroxyds, so entsteht eine gelbe Fällung des Phenylosazons des Dibenzoxybutandions. Aus Essigester gelbe Blättchen Schmp. 140—142°.

$C_{30}H_{26}O_4N_4$ (506,5) Ber. N 11,06 Gef. N 10,83

Ozonisierung von 1,4-Diacetoxy-butin-2
(V, CH_3 statt C_6H_5)

1 g des Diacetats[49]) vom Schmp. 29° wurde in einer Mischung von 15 ccm CCl_4 und 4 ccm Eisessig bei —23° im Verlauf einer Stunde ozonisiert. Die schwach blau gefärbte Flüssigkeit wurde mit 5 ccm Wasser versetzt und kräftig geschüttelt,

wobei eine erhebliche Erwärmung auftrat. Als die untere Schicht keine Reaktion mit Natriumjodid-Eisessig mehr zeigte, wurde aufgearbeitet. Im ganzen wurden 0,83 g = 60% Acetylglykolsäure isoliert, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol den Schmp. 63—66° zeigte. Der p-Phenyl-phenacylester[51]) kristallisierte aus Methanol in rhombischen Blättchen vom Schmp. 103—104°.

$C_{18}H_{16}O_5$ (312,5)	Ber. C 69,22	H 5,16	O 25,62
	Gef. » 68,93	» 5,27	» 25,60

2 g des Diacetats in 40 ccm abs. Methanol wurden in 4 Ansätzen bei —30° ozonisiert. Nach Verdrängung des überschüssigen Ozons und Sauerstoffs durch Stickstoff wurde bei Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat (6% Pd) unter Wasserkühlung hydriert. Nach dem Abfiltrieren von Katalysator und dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde auf Ton gestrichen. Das 1,4-Diacetoxy-butan-dion (VI, CH_3 statt C_6H_5) kristallisierte aus Essigester in gelben Nadeln vom Schmp. 96—98°. Ausbeute 0,83 g, 35% d. Th.

$C_8H_{10}O_6$ (202,2)	Ber. C 47,53	H 4,99	O 47,49
	Gef. » 48,11	» 5,15	» 46,60

p-Nitrophenylhydrazon. 0,1 g Diketon in 5 ccm Essigester wurden zu 0,08 g p-Nitrophenylhydrazin (in 50% Essigsäure gelöst) gegeben. Die zuerst ölige Fällung kristallisierte alsbald und wurde aus Methanol umkristallisiert. Flache, gelbe Nadeln, Schmp. 132—134° (Zers.).

$C_{14}H_{15}O_7N_3$ (337,3) Ber. N 12,46 Gef. N 12,44

Ozonisieren von Tolan. 0,5 g Tolan in 10 ccm CCl_4 und 3,5 ccm abs. Methanol wurden bei —30° ozonisiert und anschließend sofort mit festem Natriumjodid reduziert. Die Aufarbeitung ergab nach der Entfernung des Jods mit Thiosulfat 0,30 g (51%) Benzil, Schmp. 94,5° und 0,11 (32%) Benzoesäure.

Ozonisierung von 1,1,4,4-Tetraphenyl-butin-2[52])

0,5 g des Kohlenwasserstoffs (Schmp. 114—115°) wurden in einer Mischung von 10 ccm CCl_4 und 2 ccm Eisessig bei —20° innerhalb $^1/_2$ Stunde mit 4,7 l 5,5-proc. Ozon behandelt. Von Beginn der Reaktion an wurde nur ein Teil des Ozons absorbiert. Die gelb gewordene Lösung wurde mit Natriumjodid in Eisessig, dann nach $^1/_2$ Stunde mit einer wäßrigen Natriumsulfitlösung versetzt. Die Aufarbeitung der wäßrigen Schicht ergab Glyoxal; es hatte also auch ein Angriff des Ozons auf die Benzolkerne stattgefunden. Aus der CCl_4-Schicht ließen sich 30 mg Diphenylessigsäure (Schmp. 142—145°) isolieren. Die Neutralteile stellten ein orangefarbenes Öl dar, das auf Zusatz von Methanol durchkristallisierte. Ausbeute 0,16 g, 29% d. Th. Das 1,1,4,4-Tetraphenylbutandion-2,3 wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert: Gelbe, prismatische Nadeln, Schmp. 132—133°.

$C_{28}H_{22}O_2$ (390,5)	Ber. C 86,12	H 5,68	O 8,19
	Gef. » 85,63	» 5,71	» 8,60

Eine Probe des Diketons wurde in der Kälte mit Peressigsäure bis zur Entfärbung behandelt. Es entstand Diphenylessigsäure vom Schmp. 144—146°.

Monoxim. Aus den Komponenten in Pyridinlösung. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 187—189°.

$C_{28}H_{23}O_2N$ (405,5) Ber. N 3,45 Gef. N 3,54

[51]) Darstellung nach der Vorschrift von N. L. Drake u. J. Bronitzky, J. Amer. chem. Soc. **52**, 3715 (1930).

[52]) H. Wieland u. H. Kloss, Liebigs Ann. Chem. **470**, 213 (1929).

200 mg des Diketons wurden in kleinen Anteilen zu einer ätherischen Lösung von 50 mg Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Die farblos gewordene Reaktionslösung wurde mit Eis und Schwefelsäure zersetzt. Die entsäuerte Ätherlösung hinterließ nach dem Verdunsten einen Rückstand, der aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 191—192° kristallisierte: 1,1,4,4-Tetraphenyl-butandiol-2,3. Ausbeute 150 mg.

$C_{28}H_{26}O_2$ (394,5)	Ber.	C 85,24	H 6,64	O 8,10
	Gef.	» 85,19	» 6,51	» 8,10

11,7 mg des Diols verbrauchen bei der Glykolspaltung 14,6 mg (ber. 13,2 mg) Bleitetraacetat. Der entstandene Diphenylacetaldehyd wurde als Oxim[53]) (Schmp. 102—105°) isoliert.

Ozonisierung von Dibutyl-acetylen

5,48 g Decin-5[54]) wurden in 7 Anteilen jeweils in 10 ccm CCl_4 und 3 ccm Eisessig gelöst und bei —20° mit überschüssigem Ozon behandelt. Jeder Anteil wurde sofort mit Natriumjodid-Eisessig reduziert. Dann wurde das Ganze mit Natriumsulfit vom Jod befreit. Die wäßrige Schicht roch nach Valeriansäure und wurde mit Sodalösung schnell entsäuert und nach dem Trocknen i. V. vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wog 6,5 g und bestand aus einem Gemisch von Valeriansäureanhydrid und Decandion-5,6. Da eine Trennung durch Destillation sich als schwierig erwies, wurde zunächst mit Methanol $1^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung der dabei gebildeten Valeriansäure wurde fraktioniert:

1. Sdp. 51°/48 1,6 g Valeriansäuremethylester (Ausbeute 35%);
2. Sdp. 91—95°/14 0,51 g Decandion-5,6 (Ausbeute 7,5%).

Decandion-5,6 ist ein Öl, n_D^{20} 1,4278; es erstarrt in Eis; die dabei entstandenen Nadeln schmelzen bei 6,5°. Das Phenylosazon und das Dioxim schmolzen entsprechend der Angabe von H. Bloch, H. Erlenmeyer und K. Vogler[55]) bei 127° bzw. 181°.

p-Nitrophenylosazon. Aus den Komponenten in Methanol-Essigsäure-Wasser. Aus Pyridin orangefarbene Nadeln, Schmp. 287° (Zers.).

$C_{22}H_{28}O_4N_6$ (440,5) Ber. N 19,08 Gef. N 18,84

Wird Decin-5 in abs. Methanol, bei —25° ozonisiert, so entsteht das Diketon als Fraktion vom Sdp. 92—98°/14 in einer Ausbeute von 39%.

---

[53]) A. Klages u. J. Kessler, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1755 (1906).
[54]) E. A. Bried u. G. F. Hennion, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1311 (1937).
[55]) Helv. chim. Acta **28**, 1410 (1945).

Beiträge zur Furanchemie II[1])

Von *Otto Moldenhauer* in Gemeinschaft mit *Günther Trautmann, Wilhelm Irion, Dominik Mastaglio, Heinrich Marwitz, Richard Pfluger* und *Helene Döser*

(Aus dem Forschungslaboratorium der Phrix-GmbH. Neumünster)

(Eingelaufen am 18. Juni 1953)

(Mit 1 Figur im Text)

Inhaltsübersicht

Seite

I. N-Oxymethyl-amide und ihre Reaktion mit Brenzschleimsäureestern 37
Von *O. Moldenhauer, W. Irion* und *H. Marwitz*

II. Darstellung von 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure und deren Estern 42
Von *O. Moldenhauer, W. Irion* und *R. Pfluger*

III. Über einige neue Nitroderivate des Furans 46
Von *O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio, R. Pfluger* und *H. Marwitz*

IV. Verhalten von Aminoketosäuren aus Furanderivaten . . 50
Von *O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio, R. Pfluger* und *H. Döser*

V. Die Umsetzung von Furfurylchlorid mit Alkalicyanid und -rhodanid 61
Von *O. Moldenhauer, G. Trautmann* und *R. Pfluger*

I. N-Oxymethyl-amide und ihre Reaktion mit Brenzschleimsäureestern

Von *O. Moldenhauer, W. Irion* und *H. Marwitz*

Die Säureamide organischer Carbonsäuren reagieren mit Formaldehyd glatt zu den N-Oxymethyl-amiden (Methylol-amiden).

$$R—CONH_2 + HCHO \longrightarrow R—CONHCH_2OH$$

[1]) Fortsetzung der „Beiträge zur Furanchemie I", Liebigs Ann. Chem. **580**, 169 (1953).

Zu den zahlreich bekannten N-Oxymethyl-monoamiden, wie z. B. N-Oxymethyl-chloracetamid[2]) und anderen[3, 4]), werden in der vorliegenden Arbeit zwei neue Methylolamide der Furanreihe und einige charakteristische Reaktionen dieser Verbindungen beschrieben, nämlich N-Oxymethyl-brenzschleimsäure-amid (I) und N-Oxymethyl-furylacrylsäure-amid (II)

I II

$HOCH_2NHCOCONHCH_2OH$

III

Als Beispiele für Di-oxymethyl-diamide seien der symmetrische Dimethylolharnstoff ($HOCH_2NHCONHCH_2OH$)[5]), sowie das N,N'-Di-oxymethyloxamid (III) genannt.

Letzteres ist in der Literatur noch nicht näher beschrieben, weshalb seine Darstellung im Versuchsteil gebracht wird.

Die N-Oxymethyl-amide gehen beim Erwärmen mit wäßrigen Säuren oder beim Erhitzen über den Schmp. unter Abspaltung von CH_2O und H_2O in die Methylen-diamide über[2, 6, 7]).

$$2\ RCONHCH_2OH \longrightarrow RCONHCH_2NHCOR + CH_2O + H_2O$$

In Gegenwart starker Mineralsäuren reagieren sie mit aromatischen Verbindungen zu den acylierten Aminomethyl-Aryl-Verbindungen.

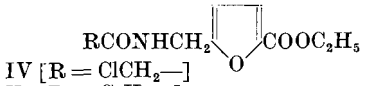
$$Aryl\text{-}H + HOCH_2NHCOR \longrightarrow Aryl\text{-}CH_2NHCOR + H_2O$$

So beschreibt G. B. Marini[8]) die Umsetzung von Brenzschleimsäure-äthylester mit N-Oxymethyl-chloracetamid, N-Oxymethyl-benzamid und N-Oxymethyl-phthalimid in konz. Schwefelsäure, wobei er die Acyl-aminomethyl-brenzschleimsäureäthylester, z. B. IV und V, erhält.

---

[2]) A. Einhorn u. Th. Mauermeyer, Liebigs Ann. Chem. **343**, 282 (1905).
[3]) A. Einhorn, E. Bischkopff u. B. Szelinski, Liebigs Ann. Chem. **343**, 223 (1905).
[4]) F. Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 3230 (1898).
[5]) P. Alexander u. a., Melliand Textilber. **32**, 238 (1951); Br. P. 611360.
[6]) A. Dixon, J. chem. Soc. [London] **113**, 239 (1918).
[7]) E. Knoevenagel u. H. Lebach, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4098 (1904).
[8]) Gazz. chim. ital. **69**, 340 (1939).

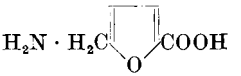
Aus dem Ester erhält Marini durch Verseifen mit 10-proc. HCl das Hydrochlorid der 5-Aminomethyl-brenzschleimsäure.



IV [R = $ClCH_2$—]
V [R = C_6H_5—]

Nach der Methode von Marini stellten wir die IV und V entsprechenden Methylester her.

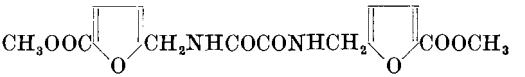
Durch Verseifen des Methylesters von IV mit 10-proc. H_2SO_4 konnten wir die freie 5-Aminomethyl-brenzschleimsäure (VI), bzw. durch Fällen mit Oxalsäure deren primäres Oxalat gewinnen.

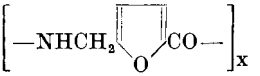


VI

In gleicher Weise wie die obenerwähnten Mono-methylol-amide[8]) reagieren auch die Di-methylol-amide. So wurden von uns Dimethylolharnstoff und N,N'-Di-oxymethyl-oxamid (III) mit 2 Mol Brenzschleimsäure-methylester in konz. H_2SO_4 umgesetzt, und es entstanden in guter Ausbeute die entsprechenden Acyl-aminosäure-ester*) VII und VIII.

VII

VIII 

IX 

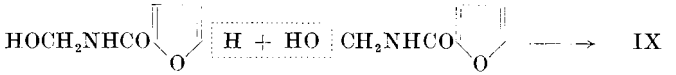
Es ist bemerkenswert, daß bei der alkalischen Verseifung des Esters VII die Harnstoffgruppierung erhalten bleibt, während beim Ester VIII unter gleichen Bedingungen die Oxalylgruppe abgespalten wird.

Die Aminomethyl-brenzschleimsäure (VI) und deren Oxalat ergeben bei der Polykondensation ein Polyamid der Struktur IX.

Auch das Methylol-brenzschleimsäure-amid liefert beim Erhitzen unter Druck ein Polykondensat, aus dem nach Verseifen VI durch

*) DBP 887815 (Phrix).

Papierchromatographie nachgewiesen werden konnte. Es ist daher folgende Polyamidbildung anzunehmen:



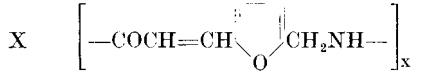
Die Verbindungen VII und VIII ergeben ähnliche Kondensate; hierüber wird an anderer Stelle berichtet werden.

Es ist zweifelhaft, ob das Methylol-brenzschleimsäure-amid (I) als Molekül überhaupt existiert und ob nicht nur eine Lösung von Formaldehyd in Brenzschleimsäure-amid vorliegt. Es ist in seinen Eigenschaften mit N-Oxymethyl-formamid ($HCONHCH_2OH$)[9], N-Oxymethyl-amino-äthanol ($HOCH_2CH_2NHCH_2OH$)[10] und N-Oxymethyl-oxamid-säure-äthylester ($C_2H_5OOCCONHCH_2OH$) vergleichbar.

Diese vier Methylolverbindungen sind ölige Produkte, die nicht kristallisieren und sich durch Erwärmen mit organischen Lösungsmitteln zersetzen. Sie gehen auch nicht die Reaktion mit Brenzschleimsäureestern in konz. H_2SO_4 zu den Aminomethyl-brenzschleimsäure-Derivaten ein, die mit allen anderen Methylolamiden sehr glatt verläuft. Man könnte ihnen die allgemeine Formel $HCOH \cdot NH_2COR$ zuschreiben.

Die übrigen beschriebenen Methylolamide sind kristallin und können aus organischen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Das N-Oxymethyl-furylacrylsäure-amid (II) liefert beim Erhitzen über dem Schmp. ein Polykondensat von bisher ungeklärter Struktur. Es ist aber auch hier die analoge Verknüpfung wahrscheinlich, die das entsprechende Polyamid (X) ergeben würde.



Beschreibung der Versuche

a) N-Oxymethyl-brenzschleimsäure-amid (I)

39 g Brenzschleimsäure-amid, 12 g Paraformaldehyd und 1 g K_2CO_3 werden bis zur klaren Schmelze vorsichtig erhitzt. Beim Erkalten erhält man ein viskoses Öl, welches nicht kristallisiert. Es spaltet beim Erhitzen Formaldehyd ab. Beim Erwärmen mit Lösungsmitteln, wie Chloroform, Aceton oder Methanol, geht das Öl in Lösung und beim Eindampfen kristallisiert das Brenzschleimsäure-amid aus.

[9]) A. Einhorn u. C. Ladisch, Liebigs Ann. Chem. **343**, 264 (1905).
[10]) Chem. Zbl. **1938**, I, 2253 (E. P. 470636 v. 8. 1. 1936, Röhm & Haas, USA).

b) N-Oxymethyl-furylacrylsäure-amid (II)

27 g Furylacrylsäure-amid, 8 g Paraformaldehyd und 1 g K_2CO_3 werden mit 100 ccm H_2O bis zur Lösung erhitzt und 2 Stunden bei 50° belassen. Während dieser Zeit beginnt die Abscheidung der Oxymethylverbindung. Nach dem Erkalten erhält man durch Absaugen 27 g Rohprodukt (82% d. Th.). Umkristallisiert aus H_2O, Schmp. 121° (Zers.).

$C_8H_9O_3N$ (167,1)	Ber.	C 57,46	H 5,43	N 8,38
	Gef.	» 57,55	» 5,28	» 8,78

c) N,N'-Di-oxymethyl-oxamid (III)

230 g Oxamid werden in 730 ccm Formalin unter Zusatz von 5 g K_2CO_3 3 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei sich alles löst. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Methylolamid abgesaugt und aus 50-proc. Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 204°; 180 g, 47% d. Th.

$C_4H_8O_4N_2$ (148,2)	Ber.	C 32,41	H 5,44	N 18,92
	Gef.	» 32,46	» 5,11	» 18,79

d) 5-(Chloracetyl-aminomethyl)-brenzschleimsäure-methylester (entspr. IV)

500 ccm konz. H_2SO_4 werden auf 0 bis —10° gekühlt und unter Rühren 126 g Brenzschleimsäure-methylester eingetropft. Danach werden, ebenfalls unter Rühren und Kühlen, 124 g N-Oxymethyl-chloracetamid langsam eingetragen; 1/2 Stunde wird nachgerührt. Dann wird auf Eis gegossen und die ölige Abscheidung bis zur Kristallisation mit Eiswasser verrieben. Nun wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Rohausbeute ist quantitativ. Umkristallisieren aus Alkohol oder Benzol mit Kohle. Schmp. 114°.

$C_7H_{10}O_4NCl$ (231,5)	Ber.	C 46,64	H 4,35	N 6,05
	Gef.	» 45,76	» 4,31	» 6,25

e) 5-(Benzoyl-aminomethyl)-brenzschleimsäure-methylester (entspr. V)

Darstellung wie unter d) mit 500 ccm konz. H_2SO_4, 126 g Brenzschleimsäure-methylester und 151 g Oxymethyl-benzamid. Rohausbeute quantitativ. Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle. Schmp. 120°.

$C_{14}H_{13}O_4N$ (259,1)	Ber.	C 64,86	H 5,05	N 5,41
	Gef.	» 64,62	» 4,72	» 5,68

f) 5-Aminomethyl-brenzschleimsäure (VI)

Der Methylester d) wird mit der 10-fachen Menge 10-proc. H_2SO_4 90 Min. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit $Ba(OH)_2$-Lösung genau neutralisiert. Die filtrierte Lösung wird eingeengt und die Aminosäure mit Tetrahydrofuran ausgefällt. Kein Schmp., die Aminosäure wird ab 225° dunkel u. Zers.

$C_6H_7O_3N$ (141,1)	Ber.	NH_2 (van Slyke) 11,35	Gef.	NH_2 11,3

Zur Gewinnung des primären Oxalats werden 11 g Aminosäure bzw. obige neutrale Lösung und 4,9 g Oxalsäure (2 H_2O) in 70 ccm H_2O gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Oxalat ab. Kristalle aus H_2O Schmp. 205° (Zers.).

$C_8H_9O_7N$ (231,1)	Ber.	C 41,54	H 3,92	N 6,06
	Gef.	» 41,86	» 4,19	» 6,25

g) Difurfurylharnstoff-dicarbonsäure-(5,5')-dimethylester (VII)

126 g Brenzschleimsäure-methylester werden in 500 ccm konz. H_2SO_4 bei 0 bis —10° langsam gelöst. Dann werden 62 g Dimethylolharnstoff, gelöst in 320 ccm Eisessig, in die weiterhin gekühlte Schwefelsäure unter Rühren eingetropft. Anschließend wird 1/2 Stunde nachgerührt. Während der ganzen

Operation soll die Temp. nicht über 0° steigen. Nun wird auf Eis gegossen, die kristalline Masse abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 152 g, 91% d. Th. Umkristallisieren aus Methanol/Benzol 1:1 mit Kohle. Schmp. 187°.

$C_{15}H_{16}O_7N_2$ (336,1)	Ber.	C 53,55	H 4,78	N 8,33
	Gef.	» 53,00	» 4,79	» 8,67

h) Diäthylester

Darstellung wie unter g) aus 500 ccm konz. H_2SO_4, 140 g Brenzschleimsäure-äthylester und 62 g Dimethylolharnstoff. Rohausbeute 170 g, 93% d. Th. Umkristallisiert aus Äthanol oder sehr viel Wasser mit Kohle. Schmp. 154—155°.

i) Difurfurylharnstoff-dicarbonsäure-(5,5')

Der Dialkylester wird mit 10-proc. NaOH 20 Min. gekocht, wobei er in Lösung geht. Nach dem Erkalten wird angesäuert, und die abgeschiedene Dicarbonsäure wird aus Wasser mit Kohle umkristallisiert. Schmp. 268°.

$C_{13}H_{12}O_7N_2$ (308,1)	Ber.	C 50,63	H 3,92	N 9,10
	Gef.	» 50,58	» 3,79	» 9,44

k) Oxalyl-bis-(5-aminomethyl-brenzschleimsäure-methylester) (VIII)

550 ccm konz. H_2SO_4 werden auf 0 bis —10° gekühlt und unter Rühren 126 g Brenzschleimsäure-methylester eingetragen. Dann werden 85 g Di-oxymethyl-oxamid langsam portionsweise zugesetzt und $^1/_2$ Stunde nachgerührt. Nun wird 4 Stunden stehengelassen und dann auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Rohausbeute 160 g, 88% d. Th. Umkristallisieren aus Eisessig oder Oxalsäure-diäthylester mit Kohle. Schmp. 182,5°. Trotz wiederholter Reinigung fiel die C-Analyse stets zu niedrig aus (s. auch unter l).

$O_{16}H_{16}O_8N_2$ (364,1)	Ber.	C 52,73	H 4,43	
	Gef.	» 51,76	» 4,41	

l) Diäthylester

Darstellung wie unter k) aus 550 ccm konz. H_2SO_4, 140 g Brenzschleimsäure-äthylester und 85 g Di-oxymethyl-oxamid. Rohausbeute 181 g, 92% d. Th. Umkristallisiert aus Methanol/Tetrahydrofuran 1:1 mit Kohle. Schmp. 165°

$C_{18}H_{20}O_8N_2$ (392,2)	Ber.	C 55,08	H 5,14	N 7,14
	Gef.	» 54,13	» 5,03	» 7,37

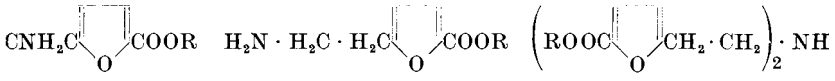
II. Darstellung von 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure und deren Estern[11])

Von *O. Moldenhauer, W. Irion* und *R. Pfluger*

In der vor kurzem veröffentlichten Arbeit[12]) haben wir die Umsetzung der Chlormethyl-brenzschleimsäureester mit Alkalicyanid zu den entsprechenden Cyanmethylverbindungen (XI) beschrieben.

[11]) DBP. 890 049 v. 24. 9. 1951 (Phrix).
[12]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 181 (1953).

Es lag nahe, die Cyanmethyl-Gruppe in XI zur Aminoäthyl-Gruppe zu hydrieren (XII).



XI XII XIII

Die bekannte Überführung von Nitrilen in Amine durch katalytische Reduktion wurde in der letzten Zeit durch zahlreiche neue Beispiele belegt, insbesondere im Zusammenhang mit der Herstellung von Hexamethylendiamin[13]).

Um bei der Hydrierung von XI eine eventuell mögliche Kernhydrierung zu vermeiden, schien es geboten, unter milden Bedingungen, d. h. unter normalen Temperatur- und Druckverhältnissen, mit Edelmetallkatalysatoren (insbesondere Pd) zu arbeiten. Dabei stellte sich heraus, daß auf diese Weise überwiegend das sekundäre Amin (XIII) entsteht.

Dieses läßt sich aus dem Reaktionsgemisch mit Oxalsäure leicht als schwerlösliches, schön kristallisierendes Oxalat abscheiden.

Die Bildung des sekundären Amins (XIII) konnte durch Wahl anderer Lösungsmittel wie Eisessig und Essigsäureanhydrid[13]) nicht unterdrückt werden.

Dagegen führten die Versuche mit Ni- und Co-Katalysator unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur zum primären Amin (XII). So entstehen in Gegenwart von Raney-Nickel und Ammoniak aus den entsprechenden 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäureestern in alkoholischer Lösung der 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäureester in guter Ausbeute. Bei Verwendung von Raney-Kobalt erhält man auch bei Abwesenheit von Ammoniak günstige Ausbeuten an primärem Amin; die papierchromatographischen Befunde[14]) weisen auf einen sehr einheitlichen Verlauf der Reaktion hin. Mit Ninhydrin geben die Aminoäthyl-brenzschleimsäure-Produkte grüne bis blaugrüne Flecke.

Die Ester stellen farblose, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Öle dar. Sie neigen sehr leicht zur Kondensation unter Bildung von hochmolekularen Harzen, und zwar scheint diese Neigung beim Methylester stärker ausgeprägt zu sein.

---

[13]) C. Weygand, Org.-chem. Experimentierkunst, 2. Aufl., S. 360, 1948; W. Reppe, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet des Acetylens und Kohlenoxyds, S. 47, Springer-Verlag 1949.

[14]) Das chromatographische Verhalten der Hydrierlösungen und der daraus isolierten Stoffe wird nächstdem an anderer Stelle mitgeteilt.

Vorteilhaft kann man die Ester als ihre primären Oxalate isolieren und kommt dabei zu Ausbeuten von 80—90%.

Wesentlich schwieriger gestaltet sich die Darstellung der Hydrochloride der beiden Ester, da diese Verbindungen in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich sind.

Bei der Hydrierung in wäßrigem Ammoniak war das 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure-amid zu erwarten.

Wir konnten dieses dabei jedoch nicht fassen und erhielten vielmehr die freie 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure. Sie fällt als gelbliches, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver an. Diese Verbindung stellt das nächst höhere Homologe der in Kap. I, S. 39 beschriebenen 5-Aminomethyl-brenzschleimsäure (VI) dar, der sie bezüglich Aussehen und Löslichkeit sehr ähnlich ist. Ihre Identität mit der durch alkoholische Verseifung der Ester (XII) erhaltenen, freien Säure konnte papierchromatographisch nachgewiesen werden[14]).

Führt man die Hydrierung der 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäureester (XI) unter verschärften Bedingungen durch, so erleiden die sich zunächst bildenden 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäureester Hydrogenolyse, worüber in einer späteren Arbeit berichtet wird.

Beschreibung der Versuche

Hydrierung mit Palladium

Prim. Oxalat des Bis-(β-[5-carboäthoxy-furyl-(2)]-äthyl)-amin (XIII)

17,9 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester werden in 50 ccm Alkohol gelöst und in Ggw. von 2 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator in der Schüttelente bei Zimmertemp. hydriert. Die Aufnahme des für die Cyangruppe notwendigen Wasserstoffs ist in 7—15 Stunden beendet. Die vom Katalysator abfiltrierte Hydrierlösung wird eingedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen, die Lösung mit einer Oxalsäurelösung (11 g in 40 ccm Methanol) versetzt, das ausgefallene Oxalat abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 191°, Ausbeute 16,1 g, 73,5%.

$C_{20}H_{25}O_{10}N$ (439,21)	Ber.	C 54,64	H 5,69	N 3,19	OC_2H_5 20,5
	Gef.	» 54,44	» 5,41	» 3,29	» 19,5

Aus der methanolischen Lösung erhält man durch Fällen mit Äther noch 2,4 g Oxalat des primären Amins.

Hydrierung mit Raney-Cobalt

5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure-äthylester (XII, $R = C_2H_5$)

35,8 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester werden in 250 ccm Äthanol gelöst und in Ggw. von 8 g Raney-Cobalt bei 120° und einem Wasserstoffanfangsdruck von 150 at in einem $^1/_2$-l-Autoklaven hydriert. Die zur Hydrierung der Cyan-

gruppe berechnete Wasserstoffmenge, entsprechend einem Druckabfall von 40 at, erfolgt innerhalb 1 Stunde. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird i. V. unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum ebenfalls unter Stickstoff destilliert. Der Ester geht als klares farbloses Öl bei 100—104°/0,01 über. Ausbeute 15 g.

Ein großer Teil verbleibt infolge Polymerisation als undestillierbares Harz im Kolben. Der Ester zeigt schwach alkalische Reaktion und polymerisiert sich schon beim Stehen an der Luft unter Gelbfärbung. Verschlossen im Eisschrank ist er längere Zeit haltbar. Nach mehrwöchigem Stehen polymerisiert er sich auch da, aber ohne sich zu verfärben.

$C_6H_{13}O_3N$ (183,11)	Ber.	C 59,00	H 7,10	N 7,65	OC_2H_5 24,55
	Gef.	» 59,23	» 7,01	» 7,49	» 24,28

Prim. Oxalat. 35,8 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester werden wie oben hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Hydrierlösung wird mit einer Lösung von 26 g krist. Oxalsäure in 70 ccm Methanol versetzt und das ausgefallene Oxalat abgesaugt. Ausbeute 44 g, 80% d. Th.; aus Methanol-Stäbchen vom Schmp. 159°.

$C_{11}H_{15}O_7N$ (273,13)

Ber.	C 48,33	H 5,54	N 5,13	OC_2H_5 16,5	Oxals. 32,9	410 V.Z.
Gef.	» 47,99	» 5,47	» 5,14	» 16,6	» 32,8	413 » »

Aus Wasser kristallisiert die Substanz in Blättchen vom Schmp. 156°, die beim Schmelzen in Stäbchen übergehen. Die Hydrierung des Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylesters wurde auch in gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung durchgeführt, die Ausbeute war nicht wesentlich besser.

5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure-methylester (XII, R = CH_3)

33 g ($^2/_{10}$ Mol) 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-methylester werden in 250 ccm Methanol wie oben hydriert. Farbloses Öl vom Sdp. 97°/0,01. Ausbeute 16 g.

$C_8H_{11}O_3N$ (169,1)	Ber.	C 56,77	H 6,51	N 8,28	OCH_3 18,35
	Gef.	» 56,64	» 6,55	» 7,94	» 19,04

Prim. Oxalat. 33 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-methylester werden wie beschrieben hydriert und mit Oxalsäure behandelt. Ausbeute 46 g, 89%. Das Oxalat schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 148° und enthält $^1/_2$ Mol H_2O.

$C_{10}H_{13}O_7N \cdot {}^1/_2\, H_2O$

Ber.	C 44,77	H 5,23	N 5,23	OCH_3 11,6	Oxals. 34,7	H_2O 3,36
Gef.	» 44,51	» 5,15	» 5,27	» 12,0	» 32,8	» 3,04

Hydrochloride. In die bei der Hydrierung erhaltene und vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde unter Kühlung HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Die dunkle Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt, der Alkohol weitgehend eingedampft und das Hydrochlorid mit Äther gefällt.

Aus Tetrahydrofuran oder Dioxan kristallisierte das Hydrochlorid des Methylesters in büschelförmigen hygroskopischen Nadeln mit $^1/_2$ Mol Wasser vom Schmp. 78°.

$C_8H_{12}O_3NCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$

Ber.	C 44,79	H 5,79	N 6,52	Cl 16,55	H_2O 4,19
Gef.	» 44,38	» 5,96	» 6,49	» 16,39	» 4,0

Das Hydrochlorid des Äthylesters konnte aus Essigester in feinen hygroskopischen Nadeln vom Schmp. 98° kristallin erhalten werden.

$C_9H_{14}O_3NCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$	Ber.	C 47,26	H 6,57	H_2O 3,94
	Gef.	» 46,85	» 6,72	» 4,36

5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure (XII, R = H)

a) 10 g 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure-methylester werden mit alkoholischer Kalilauge (10 g KOH in 300 ccm Alkohol) 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit konz. Salzsäure neutralisiert, das ausgeschiedene Kaliumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man nimmt dann den sirupösen Rückstand in wenig Methanol auf und fällt mit Äther. Das nach dem Absaugen noch schmierige Produkt fällt man mit Methanol-Dioxan um. Die erhaltene Säure ist ein weißes, etwas gelbstichiges Pulver und sehr leicht löslich in Wasser, dagegen unlöslich in Äther, Benzol und Petroläther. Die Substanz hält hartnäckig ${}^1/_2$ Mol Wasser fest und schmilzt bei 231°.

$C_7H_9O_2N \cdot {}^1/_2\, H_2O$	Ber.	C 51,22	H 6,14	N 8,54
	Gef.	» 51,35	» 6,06	» 8,74

b) 17,9 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester wurden mit 100 ccm konz. Ammoniak und 5 g Raney-Cobalt bei 120° und 120 at hydriert. Die dunkle Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft, der ölige Rückstand in Wasser aufgenommen und heiß über Tierkohle filtriert. Die jetzt zitronengelbe Lösung wurde wieder eingedampft, der Rückstand in 100 ccm Alkohol gelöst und Äther bis zur schwachen Trübung zugegeben. Die ausgefallene amorphe Substanz stellt, wie papierchromatographisch leicht nachweisbar war, 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure dar.

Hydrierung mit Raney-Nickel

17,9 g 5-Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester werden in 150 ccm Alkohol, der bei —5° mit Ammoniak gesättigt war, gelöst und mit 5 g Raney-Nickel bei 120° hydriert. Man erhält nach der üblichen Aufarbeitung 15 g Oxalat des primären Amins.

III. Über einige neue Nitroderivate des Furans

Von *O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio, R. Pfluger* und *H. Marwitz*

Bei der Darstellung des Furylnitroäthylens (2-[β-Nitrovinyl]-furan) aus Furfurol und Nitromethan nach B. Priebs[15]) (modifiziert durch L. Bouveault und A. Wahl[16]) und J. Thiele und H. Landers[17]) macht sich unangenehm bemerkbar, daß das Reaktionsprodukt beim Stehen am Licht und an der Luft schon bei

[15]) Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1362 (1885).
[16]) Bull. Soc. chim. France **29**, 521 (1903).
[17]) Liebigs Ann. Chem. **369**, 300 (1909).

Zimmertemperatur und noch stärker in der Hitze sich zersetzt. Die Substanz verfärbt sich dabei — besonders bei Belichtung — von intensiv gelb über tiefbraun nach weißlichen Farbtönen unter Bildung nitroser Gase.

Es war von Interesse, festzustellen, wie die Stabilitätsverhältnisse bei analogen Verbindungen liegen, die in 5-Stellung des Furanrings substituiert sind.

Da durch unsere Arbeiten über die Oxydation von Derivaten der 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure[18]) die 5-Formyl-brenzschleimsäure und ihre Ester leicht zugänglich geworden sind, lag es nahe, die Kondensation dieser Verbindungen mit Nitromethan zur 5-Nitrovinyl-brenzschleimsäure bzw. deren Ester zu versuchen. Diese Reaktion verläuft ebenso leicht wie bei Furfurol und Nitromethan und liefert z. B. bei der Umsetzung von 5-Formyl-brenzschleimsäure-methylester in alkoholischer Lösung das 2-Carbomethoxy-5-nitrovinyl-furan (XIV), das sich beim Neutralisieren der Reaktionslösung mit Säure in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 89° abscheidet.

Dieses Produkt ist im Gegensatz zum 2-Nitrovinyl-furan äußerst stabil gegen Licht und Sauerstoff. Durch Hydrierung der die NO_2-Gruppe enthaltenden Seitenkette kann man auf anderem Weg zur 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure bzw. deren Ester (XII) gelangen, die in einem anderen Zusammenhang im vorhergehenden Abschnitt beschrieben ist.

Eine analoge Kondensation wie zwischen Furfurol und Nitromethan läßt sich auch mit Furylacrolein und Nitromethan durchführen. Das dabei resultierende 1-[Furyl-(2)]-4-nitro-butadien (XV) stellt ein tief orange gefärbtes kristallisiertes Produkt vom Schmp. 74° dar.

XIV $NO_2 \cdot HC{=}HC$–(Furan-2-yl)–$COOCH_3$

XV (Furan-2-yl)–$CH{=}CH \cdot CH{=}CH \cdot NO_2$ XVI (Furan-2-yl)–$CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot NO_2$

Die Farbe dieses Nitrokörpers ist wesentlich tiefer als bei Furylnitroäthylen, was wohl auf die zusätzliche Doppelbindung zurückzuführen ist.

[18]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 182 (1953).

Ein Versuch, durch Marckwaldsche Spaltung[19]) von XV (analog der Spaltung des 2-Furylnitroäthylens zur ε-Nitro-γ-ketocapronsäure[17]) die erwartete 7-Nitro-3-oxo-hepten-(6)-carbonsäure-(1) zu erhalten, scheiterte vorerst an der völligen Verharzung des Reaktionsgemisches.

Die Hydrierung der Seitenkette gelang mit Pd-$BaSO_4$-Katalysator in Methanol zum Furylbutylamin, einer alkalisch reagierenden, öligen Substanz von typischem Amingeruch.

Beim Versuch, analoge Kondensationen mit Nitromethan nach der üblichen Methode auch an 2-Furanpropionaldehyd und 2,5-Furandipropionaldehyd[20]) durchzuführen, trat vollständige Verharzung ein.

Erfolgte jedoch die Kondensation unter Ausschluß von Wasser in methanolischer NaOH, trat eine Reaktion ein, die z. B. im Falle des Monoaldehyds zu 1-[Furyl-(2)]-4-nitro-buten-(3) (XVI) führte.

Beschreibung der Versuche

2-Carbomethoxy-5-(β-nitrovinyl)-furan (XIV)

In eine Lösung von 16 g 5-Formyl-brenzschleimsäure-methylester in 250 ccm Methanol wird innerhalb 10 Min. eine Lösung eingerührt, die durch Eintropfen von 14 g Nitromethan in eine Mischung von 16 g NaOH und 150 ccm Methanol innerhalb 5 Min. bei —14° hergestellt wird. Die Reaktionslösung wird alsdann unter Kühlung in 15-proc. Schwefelsäure eingerührt, der ausfallende hellgelbe Kristallbrei abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus CCl_4 umkristallisiert. Ausbeute 10 g, 49% d. Th., Schmp. 89°.

$C_8H_7O_5N$ (197)	Ber.	C 48,65	H 3,55	N 7,10
	Gef.	» 48,23	» 3,53	» 7,05

Hydrierung. 19,7 g ($^1/_{10}$ Mol) der Substanz wurden in 400 ccm Methanol mit 1 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator in einem 500-ccm-Schüttelautoklaven hydriert. Bei einem Druck von 150 atü H_2 und 20° wurde schnell 1 Mol H_2 pro Mol Substanz aufgenommen (Doppelbindung). Beim Steigen der Temp. auf 65° wurden innerhalb 2 Stunden weitere 3 Mol H_2 absorbiert (NO_2-Gruppe).

Die goldgelbe, nach NH_3 riechende Lösung wurde nach Abfiltrieren des Katalysators bei 30° unter Luftabschluß i. V. eingeengt; es hinterblieb ein brauner Syrup, der bereits Anzeichen von Polymerisation aufwies.

---

[19]) Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2813 (1887).

[20]) J. D. Webb u. G. T. Borcherdt, J. Amer. chem. Soc. **73**, 752 (1951); S. M. Scherlin u. Mitarb., Chem. Zbl. **1939**, I, 1969.

Aus der methanolischen Lösung konnten mit Oxalsäure verschiedene Oxalate abgetrennt werden, darunter auch das primäre Oxalat des 5-Aminoäthyl-brenzschleimsäure-methylesters (XII, R = CH_3) (Schmp. 145—148°) (s. Seite 43).

1-[Furyl-(2)]-4-nitro-butadien (XV)

In die Lösung von 30 g NaOH in 200 ccm Methanol werden bei —10° 35 g Nitromethan unter Rühren eingetropft, dann läßt man eine Lösung von 61 g Furylacrolein in 200 ccm Alkohol unter Rühren zufließen. Dabei fällt innerhalb von etwa 10 Min. das weiße Natriumsalz der Nitroverbindung aus. Nachdem man 10—20 Min. nachgerührt hat, bringt man das Salz durch Zugabe von 1 l eisgekühltem Wasser wieder in Lösung. Diese läßt man unter Rühren in 2 l n/2 H_2SO_4 einfließen, wobei das orange gefärbte Furylnitrobutadien ausfällt und abgesaugt werden kann. Rohausbeute 73 g, 89,5%.

Bei der Kondensation in wäßrig-alkoholischer Lösung trat immer starke Verharzung ein. Die Höchstausbeute betrug dabei nur 35%.

Das Produkt kann aus Ligroin oder CCl_4 oder Cyclohexan umkristallisiert werden; federartige Kristalle, Schmp. 74°.

Es ist in Äther, Alkohol, Chloroform und Benzol-Kohlenwasserstoffen leicht löslich.

$C_8H_7O_3N$ (165)	Ber.	C 58,20	H 4,24	N 8,48
	Gef.	» 58,22	» 4,21	» 7,31

1-[Furyl-(2)]-4-amino-butan

8,3 g ($^1/_{20}$ Mol) Furylnitrobutadien wurden in 150 ccm Methanol gelöst und mit 2 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator in der Schüttelente hydriert. Die Aufnahme in $5^1/_2$ Stunden betrug 6125 ccm H_2, das entspricht 5 Mol H_2. Die rotbraune Färbung der Lösung schlug nach Aufnahme von $^3/_5$ der Wasserstoffmenge in Grün um und hellte sich mit zunehmender Aufnahme schließlich zu einer schwach gelben Färbung auf. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft und der ölige Rückstand i. V. destilliert. Sdp. 97—102°/2,5—3,5. Farbloses alkalisch reagierendes und nach Amin riechendes Öl. Die Ausbeute war verhältnismäßig sehr gering, da der größte Teil als dunkles undestillierbares öliges Harz im Kolben verblieb.

1-[Furyl-(2)]-4-nitro-buten-(3) (XVI)

60 g NaOH wurden in 500 ccm CH_3OH gelöst und auf —10° abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren und Kühlen 70 g Nitromethan zugetropft, wobei das Natriumsalz des Nitromethans auskristallisierte. Nun wurden 129 g Furylpropionaldehyd, gelöst in 200 ccm CH_3OH, unter weiterer Kühlung langsam eingerührt, wobei das Natriumsalz wieder in Lösung ging. Die Reaktion trat nun während weiterem Rühren bei 0° bis +5° ein, was sich wiederum durch eine Kristallabscheidung anzeigte. Nach 1 Stunde wurde 1 l Eiswasser zugesetzt und es entstand eine klare Lösung. Diese wurde in 4 l $2^1/_2$-proc. mit Eisstücken versetzte H_2SO_4 eingerührt, wobei sich ein Öl abschied. Nun wurde ausgeäthert, getrocknet und der Äther abgedampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. unter N_2 destilliert. Gelbes Öl vom Sdp. 105—107°/0,01, das zwischen 0 und 5° in feinen hellgelben Nadeln kristallisierte. Während der Destillation begann eine Zersetzung, jedoch konnte noch eine Zeitlang weiter destilliert werden. Schließlich mußte die Destillation abgebrochen werden, da der heiße Rückstand sich — wahrscheinlich infolge Luftzutritts — unter Feuererscheinung zersetzte.

$C_8H_9O_3N$ (167,1)	Ber.	C 57,45	H 5,43	N 8,38
	Gef.	» 58,01	» 5,28	» 7,77

IV. Verhalten von Aminoketosäuren aus Furanderivaten

Von *O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio, R. Pfluger* und *H. Döser*

Über aliphatische Aminoketocarbonsäuren findet man in der Literatur verhältnismäßig wenig Angaben. Bei Reduktionsversuchen an der ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure, die man durch Aufspaltung des durch Kondensation von Furfurol und Nitromethan gewinnbaren Furylnitroäthylens erhalten kann[15,16,17]), stießen wir auf einen eigenartigen Vertreter dieser Stoffklasse.

Seine Darstellung war deshalb interessant, weil in ihm die Ketogruppe in γ-Stellung sowohl zur Carboxylgruppe als auch zur Aminogruppe steht und somit bei dieser Verbindung eine doppelte Tendenz zu intramolekularen Ringbildungen zu erwarten war.

Beim Versuch, Beispiele ähnlicher Aminoketosäuren zum Vergleich heranzuziehen, stellt man fest, daß in der Literatur die α-Amino-ketosäuren bzw. deren Derivate und unter diesen wieder die β-Keto-Verbindungen vorwiegend beschrieben sind[21]).

Da die ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure bezüglich der Stellung der NH_2-Gruppe zur Ketogruppe auch als β-Aminoketon angesprochen werden kann, ist man geneigt, auch mit dieser Stoffklasse[22]) einen Vergleich anzustellen. Wir beschränkten uns jedoch auf die Suche nach ähnlichen Keto-Säuren, da es sich im vorliegenden Fall um eine γ-Ketosäure handelt, deren Verhalten in erster Linie durch die Stellung der Carboxylgruppe zur Ketogruppe bedingt sein dürfte und erst in zweiter Linie durch die Stellung der Aminogruppe.

Ein einziges Beispiel, das der vorliegenden Gruppierung sehr nahe kommt, fanden wir in einer Arbeit von Mannich und Bauroth[23]), die bei der Umsetzung von Lävulinsäure mit Formaldehyd und salzsaurem Dimethylamin ein Chlorhydrat der ε-Dimethylamino-γ-keto-n-capronsäure erhielten.

Diese Verbindung, die dasselbe Grundgerüst wie die von uns auf anderem Wege erhaltene ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure aufweist, hat mit dieser einige typische Merkmale gemeinsam, insbesondere die große Labilität der Aminogruppe, welche in alkalischer Lösung leicht abgespalten wird.

Dagegen schien, aus dem verschiedenen Verhalten gegenüber C=O-Reagenzien zu schließen — indem die eine Substanz

[21]) Chemistry of carbon compounds, Bd. I, Teil B, 1952 (Elsevier Publ. Comp.); J. Pascual u. B. Masso, Chem. Zbl. **1953**, 514; Chemiker-Zeitung **77**, 150 (1953); G. Ehrhart, Chem. Ber. **86**, 713 (1953).

[22]) Chemiker-Zeitung **77**, 17 (1953).

[23]) Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1108 (1924).

(Mannichbase) z. B. ein Semicarbazon bildet, die andere nicht —, ein Strukturunterschied zwischen den beiden Verbindungen zu bestehen. Während so das Verhalten der Mannichbase auf eine offene Kette hinweist, hielten wir im Falle der ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure die Möglichkeit einer Lactolbildung durchaus als gegeben. Da chemische Reaktionen für derartige Strukturdeutungen nicht immer zuverlässig genug sind, zogen wir zum Vergleich der verschiedenen Verbindungen auch die Ultrarot-Absorptionsspektren heran, über die weiter unten berichtet wird.

Die ε-Nitro-γ-ketocapronsäure, die Gegenstand unserer Versuche war, wurde zum erstenmal von Thiele und Landers[17]) dargestellt. Die genannten Forscher berichteten in der zitierten Arbeit bereits über eine Reduktion der Nitroketo-capronsäure, und zwar arbeiteten sie mit Zinn in salzsaurer Lösung, wobei sie durch einen Ringschluß zwischen der Ketogruppe und der endständigen, stickstoffhaltigen Gruppe die Isoxazol-propionsäure erhielten.

Da bei dieser milden Reduktionsart die Reduktion der Nitrogruppe nicht vollständig erfolgt und der Ringschluß sich in der ersten Phase der Reduktion vollzieht, versuchten wir durch Anwendung einer Reihe stärkerer Reduktionsarten die Hydrierung weiterzutreiben. Wir strebten dabei an, sowohl die Nitrogruppe ohne Angriff der Ketogruppe vollständig zu hydrieren als auch beide Gruppen nacheinander oder gleichzeitig anzugreifen. Da diese bezüglich ihrer Reduzierbarkeit durchaus nicht gleichwertig sind, war die Problemstellung ziemlich komplexer Natur.

Es gibt in der Literatur genug Beispiele für die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe sowohl in aliphatischen wie auch in aromatischen Verbindungen[24]); bei Wahl geeigneter Reduktionsmittel bzw. Katalysatoren verläuft sie in den meisten Fällen ziemlich glatt. Viel schwieriger ist bekanntlich die Reduktion der Ketogruppe, für die es vor allem bei der vorliegenden Anordnung in γ-Stellung zwischen zwei funktionellen Endgruppen einer linearen Verbindung nur wenig Beispiele gibt, die außerdem meist Sonderfälle darstellen. So läßt sich z. B. die γ-Ketopimelinsäure sowohl nach Wolff-Kishner mit Hydrazin[25]) wie auch durch katalytische Hydrierung unter scharfen Bedingungen[26]) mit guten Ausbeuten zur Pimelinsäure reduzieren. Es sind in letzter Zeit auch Beispiele der vollständigen Hydrierung von Ketogruppen mittels Lithium-Aluminiumhydrid bekannt geworden[27]).

[24]) C. Weygand, Org.-chem. Experimentierkunst, 350, 1948; W. Foerst, Neuere Methoden, 101, Verlag Chemie 1944.

[25]) G. Lock, Chemie-Rundschau **58**, 79 (1945); W.

[26]) DRP. 765970, Thür. Zellwolle AG., F P. 885395 (Phrix).

[27]) A. Treibs u. H. Scherer, Liebigs Ann. Chem. **577**, 139 (1952).

Bei der Reduktion der ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure schieden die Methoden nach Clemmensen und Wolff-Kishner aus, da sich erstere, wie schon erwähnt, als zu mild erwies, die letztere zur Abspaltung der Nitrogruppe führt[28]).

Wir beschäftigten uns deshalb insbesondere mit der katalytischen Hydrierung. Da die hierbei in erster Phase auftretenden Reaktionsprodukte äußerst labiler Natur sind, indem die stickstoffhaltige Gruppe in Gegenwart von Alkali, aber auch schon in neutraler Lösung bei höherer Temperatur leicht abgespalten wird, mußte unter möglichst milden Bedingungen, d. h. bei normalen Temperatur- und Druckverhältnissen, gearbeitet werden. Die Anwendung von Raney-Nickel führte in erster Stufe zu Nickel-Oxim-Komplexen, die eine weitere Reduktion verhindern.

Zwischen den Edelmetallkatalysatoren bestehen bezüglich ihrer Wirksamkeit deutliche Unterschiede; so greift im vorliegenden Fall z. B. Palladium im wesentlichen nur die Nitrogruppe an, während bei Verwendung von Platin gleichzeitig auch die Ketogruppe erfaßt wird.

Die Hydrierung kann am besten in methanolischer oder wäßriger Lösung durchgeführt werden; leitet man z. B. in eine nicht zu konzentrierte Lösung der Nitroketosäure in Methanol bei Gegenwart von Palladium unter Schütteln H_2-Gas ein, so werden rasch 3 Mol H_2 pro Mol Säure aufgenommen, die zur vollständigen Hydrierung der Nitrogruppe verbraucht werden; eine weitere Aufnahme von H_2 erfolgt praktisch nicht.

Nach dieser Hydrierung in Methanol bildet sich neben dem primären Reaktionsprodukt (ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure (XVII)) regelmäßig auch das sekundäre Amin; gleichzeitig wird in den meisten Fällen eine teilweise Desaminierung beobachtet, wobei als Zersetzungsprodukt die γ-Keto-capronsäure nachgewiesen werden kann. Durch Zugabe von Tetrahydrofuran zur methanolischen Hydrierlösung kann das primäre Amin zur Abscheidung gebracht werden; es tritt zunächst in Form von Öltropfen auf, die später zu runden Nadeldrusen vom Schmp. 128—130° erstarren. Ihre Aufarbeitung zur reinen Substanz ist sehr schwierig, da sie stark zum Verschmieren neigen, wobei es sich vermutlich um die Ausbildung eines Gleichgewichts mit einer tautomeren Form (XVIII) handelt (s. weiter unten).

Das sekundäre Amin (Bis-[5-carboxy-3-oxo-pentyl]-amin) fällt wegen seiner Schwerlöslichkeit in Methanol meist schon während der Hydrierung aus und kann mit Wasser aus dem abfiltrierten Katalysator ausgekocht werden, wobei es beim Abkühlen in prächtigen Prismenbüscheln auskristallisiert. Oft scheidet sich nach dem

[28]) M. Busch u. H. Kunder, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 317 (1916).

Einengen der methanolischen Hydrierlösung eine geringe Menge einer einheitlich kristallisierenden Substanz vom Schmp. 173° aus, die auf Grund der Analyse und ihres sonstigen Verhaltens eine salzartige Verbindung zwischen dem primären und sekundären Amin darstellt. Beim Versuch, diese Verbindung umzukristallisieren, erhält man nämlich zwei verschiedene Kristallfraktionen, die der Analyse und dem Schmp. nach dem primären und sekundären Amin entsprechen.

Als Oxalat läßt sich das primäre Amin leichter und reiner gewinnen. Beim Versetzen der methanolischen Hydrierlösung mit methanolischer Oxalsäure scheidet es sich als primäres Oxalat in Ausbeuten von ca. 65% ab. Beim Eindampfen der methanolischen Hydrierlösung in Ggw. von HCl-Gas i. V. erhielten wir das Hydrochlorid des Methylesters als weiße Kristallmasse von uneinheitlichem Charakter (Schmp. zwischen 111 und 116°).

In wässeriger Lösung verläuft die Hydrierung mit Pd ohne wesentliche Bildung von sek. Amin; das primäre Amin scheidet sich auch hier nach Zugabe von Tetrahydrofuran als schmierige Kristallmasse ab. Durch Kochen mit NaOH wird die Aminogruppe quantitativ abgespalten, auch nach van Slyke wird der Stickstoff vollständig erfaßt.

Wird die Hydrierung der ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure mit Pt- oder besser Pd/Pt-Mischkatalysator durchgeführt, entsteht unter Aufnahme von 4 Mol H_2 die ε-Amino-γ-oxy-n-capronsäure. Nach Hydrierung in Eisessig erhielten wir sie als primäres Oxalat ihres Lactons XXII (auch das Chlorhydrat liegt in der Lactonform vor); nach Hydrierung in Wasser konnte sie als freie Säure vom Schmp. 194° in einer Ausbeute von 90% isoliert werden[29]); daneben begegneten wir noch einer anderen Modifikation vom Schmp. 199°. Nach der katalytischen Hydrierung der Oxyaminosäure mit Raney-Ni bei hohem Druck und hoher Temperatur konnten wir die Bildung von ε-Amino-n-capronsäure nachweisen.

Von der Oxo-Verbindung unterscheidet sich die Oxyaminosäure vor allem durch die Beständigkeit ihrer Aminogruppe gegen Alkali. Mit Ninhydrin gibt sie eine braunviolette, ihre Lacton eine braune Farbreaktion, während die Oxoaminosäure gelbbraun anspricht[30]).

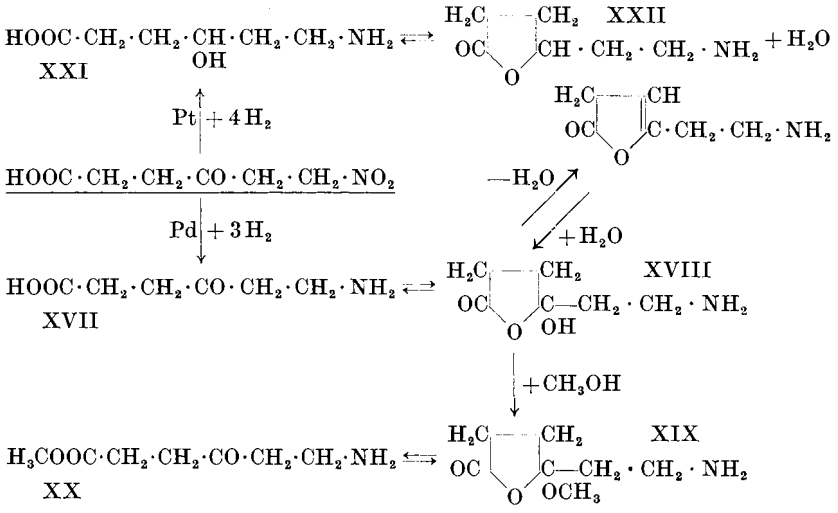
[29]) Anläßlich der Durchführung von Ultrarotaufnahmen am Institut für Erdölforschung in Hannover erhielten wir Kenntnis von einer unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Dornow durch R. Oberkobusch an der Techn. Hochschule Hannover ausgeführten Diplomarbeit, in der diese Säure ebenfalls beschrieben ist; sie wurde durch Hydrierung der Nitroketocapronsäure in Methanol mit PtO_2 als Katalysator mit 48-proc. Ausbeute erhalten.

[30]) Über das papierchromatographische Verhalten der beschriebenen Substanzen wird an anderer Stelle berichtet.

Obwohl die Carboxylgruppe der Aminoketosäure sich bei der Titration nach Willstätter-Waldschmidt-Leitz anzeigt, ist es, wie schon eingangs erwähnt, recht eigenartig, daß sich eine freie Ketogruppe nach den üblichen Methoden nicht nachweisen läßt. Es mußte also in Betracht gezogen werden, daß diese Säure in der Lactolform vorliegt, evtl. im Gleichgewicht mit der offenen Form.

Es ist ja bekannt, daß 1,4-Oxyoxo-Verbindungen leicht in cyklische Oxylactole übergehen[31]) und daß in den so entstehenden 2-Oxytetrahydrofuranen der Wasserstoff der Oxygruppe in Gegenwart von Methylalkohol leicht durch die Methylgruppe austauschbar ist (Furanosidbildung)[32]); auch lassen sich solche Oxylactole reversibel dehytratisieren.

Hier ist allerdings der Hinweis wichtig, daß bei den uns aus der Literatur bekannten Fällen von Oxylactonbildung Verbindungen vorliegen, die keine Aminogruppe enthalten; wir haben es in unserem Fall wohl zum erstenmal mit einem Vertreter dieser Stoffklasse zu tun, der eine freie, endständige Aminogruppe im Molekül trägt, die möglicherweise die intramolekulare Ringbildung auf besondere Art beeinflussen kann. Auf Grund obiger Literaturangaben haben wir trotzdem folgendes Reaktionsschema zur Diskussion gestellt:



[31]) B. Helferich u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 130, 2640 u. 2639 (1921); R. Lukes, Chem. Zbl. **1929**, II, 2459; W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organ. Chemie, S. 222, Leipzig 1949; S. F. Klages, Lehrbuch d. organ. Chem., I, S. 501, W. de Gruyter, Berlin 1952.

[32]) Annu. Rep. Progr. Chem. **42**, 161 (1945).

Die Entscheidung über das Vorliegen derartiger Gleichgewichte wurde über die Ultrarotspektroskopie gesucht.

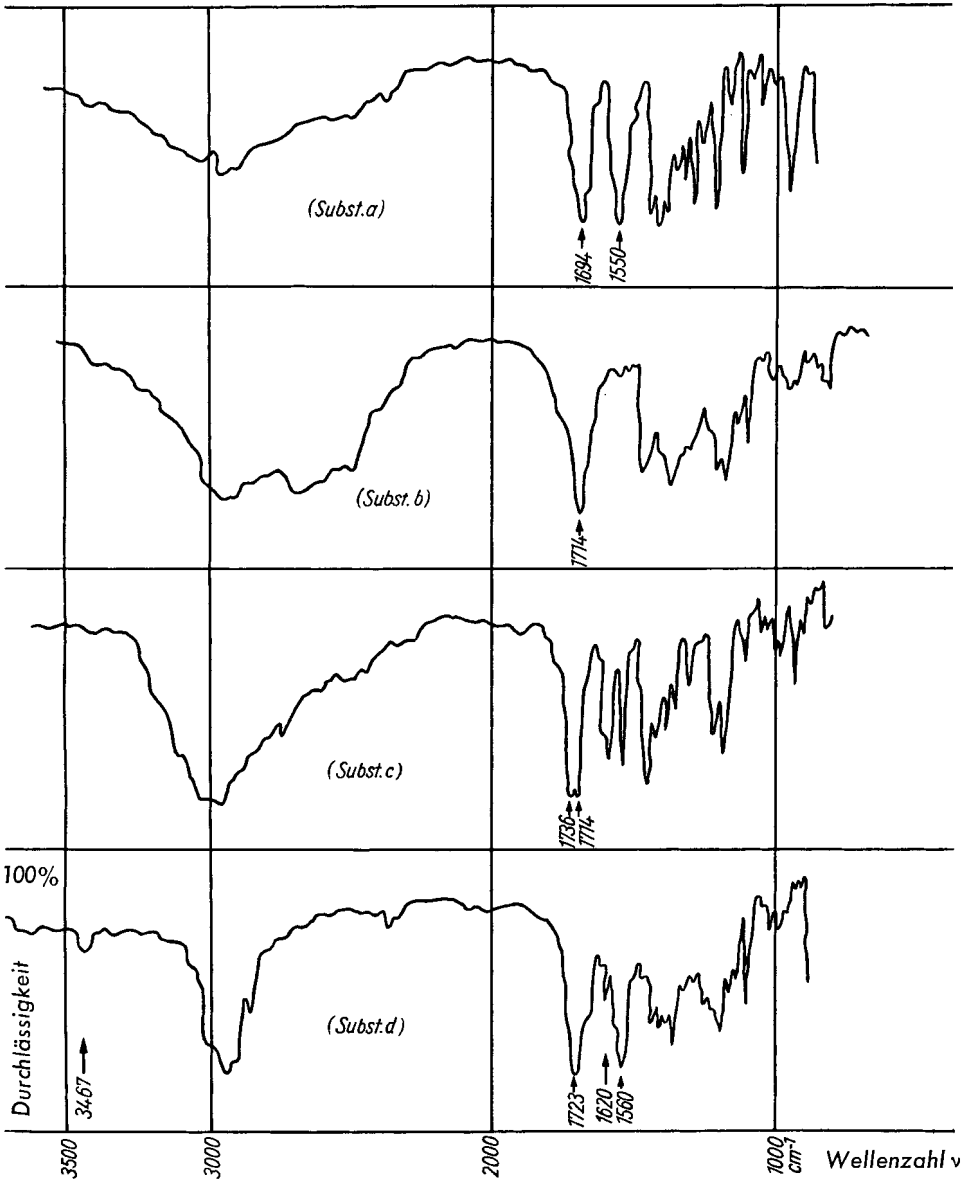


Fig. 1. Ultrarot-Spektren.

Zu diesem Zweck wurden zunächst einmal Aufnahmen bei folgenden Verbindungen durchgeführt:

a) ε-Nitro-γ-ketocapronsäure,

b) ε-Dimethylamino-γ-ketocapronsäure (Hydrochlorid),

c) ε-Amino-γ-ketocapronsäure-methylester XX (Hydrochlorid),

d) ε-Nitro-γ-ketocapronsäure-methylester (hergestellt durch mehrtägiges Kochen der freien Säure mit Methanol).

Da a) und b) eindeutige Reaktion mit C=O-Reagenzien eingehen, c) und d) jedoch nicht, war zunächst anzunehmen, daß die beiden letzteren in einer anderen Form vorliegen als a) und b) [(d) evtl. als Pseudoester], und daß diese Tatsache im Absorptionsspektrum zum Ausdruck kommen müßte.

In der Figur auf S. 55 sind nun die Absorptionskurven wiedergegeben, die auf Grund ihrer C=O-Frequenzen zwischen 1694 und 1736 cm^{-1} besagen, daß nicht nur a) und b), sondern auch c) in offener Kette vorliegt und daß auch bei d) keine Pseudoesterform, sondern eine Keto-Enol-Tautomerie in Betracht gezogen werden muß, die jedoch stark nach der Keto-Seite verschoben ist, da die C=O-Bande bei 1723 cm^{-1} vorherrscht und neben einer schwachen C=C-Doppelbindungsbande bei 1620 cm^{-1} ebenfalls nur eine schwache OH-Bande bei 3467 cm^{-1} zu erkennen ist.

Das Spektrum des Ester-hydrochlorids der Aminoketosäure (Substanz c) zeigt sogar eine deutliche Aufspaltung der Carbonylfrequenz (1714 bzw. 1736 cm^{-1}), herrührend von C=O und —COOR.

Diese Verhältnisse finden ihre Bestätigung in den Angaben von Grove und Willis[33]), wonach sich Lactole durch die für Fünfring-Lactonfrequenzen typische C=O-Absorptionsbande bei 1750 cm^{-1} neben einer OH-Bande bei etwa 3250 cm^{-1} anzeigen müßten und die Pseudoester-Form ebenfalls an einer erhöhten Frequenz zwischen 1750 und 1770 cm^{-1} sich bemerkbar machen würde.

Offenkettige Ketosäuren sind nach Grove und Willis durch tiefer liegende C=O-Frequenzen charakterisiert, und zwar zwischen 1680 und 1720 cm^{-1} und das ist ungefähr der Wellenzahlbereich, welcher der C=O-Schwingung der vier untersuchten Substanzproben entspricht.

Diese Aussagen müssen erfahrungsgemäß durch die spektroskopische Untersuchung ähnlich gebauter Verbindungen noch weiter gestützt werden. Wenn man aus den Ergebnissen der wenigen Messungen einen Schluß ziehen darf, so ist es vielleicht der, daß die endständige, stickstoffhaltige Gruppe die Neigung zur Ringbildung am anderen Ende des Moleküls stark beeinträchtigt. Bei dieser Betrachtung darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß die Aminoketoverbindungen b) und c) bei der Aufnahme der Ultrarotspektren in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt wurden. Dies erfolgte aus Gründen der günstigeren Aufbringungsmöglichkeiten auf die Steinsalzküvette, da die freien Verbindungen weniger leicht zu handhaben sind. Es ist nun bekannt, daß Chlorwasserstoff bei ähnlichen Verbindungen in Richtung der offenen Kette umlagernd wirkt (siehe Hückel[31])), so daß schon hierin ein Grund dafür liegen könnte, daß die erwähnten Hydrochloride in offener Kette vorliegen.

Es ist demnach noch zu klären, ob die freie Aminoketosäure dieselben C=O-Frequenzen zeigt, wie ihr Hydrochlorid und wie sich die stets neben dem kristallinen Anteil auftretenden, öligen Begleitsubstanzen verhalten, die evtl. die ringförmige Komponente des möglichen Gleichgewichts darstellen. Nach Hückel[30])

[33]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 877.

ist es allerdings bis jetzt noch nicht gelungen, Ring- und Kettenform bei solchen Verbindungen nebeneinander aufzufinden.

Wir haben auch noch die Reduktion der ε-Nitro-γ-ketocapronsäure mit Lithiumaluminiumhydrid versucht.

Dieses Reduktionsmittel greift nach Literaturangaben zuerst die Ketogruppe und dann erst die Nitrogruppe an. Die Carboxylgruppe wird leicht zur Alkoholgruppe reduziert[34]).

Als Endprodukt erhielten wir, wie demnach zu erwarten, einen Aminoalkohol, nämlich das 1-Amino-3,6-hexandiol (XXIII).

XXIII $HO—CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}—CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$

Es bildet ein Oxalat, über das es leicht gefaßt werden kann.

Es sei noch vermerkt, daß wir die bei den Hydrierungen entstehenden Produkte auch mit Hilfe der Papierchromatographie untersucht haben[34]), wodurch die Beurteilung des Verlaufs der Reaktionen wesentlich erleichtert wurde.

Die Ultrarotspektren wurden am Institut für Erdölforschung, Hannover, aufgenommen und gedeutet, wofür wir Herrn Professor Dr. Gg. R. Schultze herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

Furylnitroäthylen (2-[β-Nitro-vinyl]-furan)

Die Darstellung konnte durch Anwendung von Alkohol als Lösungsvermittler und Arbeiten bei niedrigerer Temperatur gegenüber den Angaben von B. Priebs[14]) und A. Thiele und H. Landers[16]) verbessert werden.

In die Lösung von 160 g NaOH in 800 g Wasser und 200 ccm Methanol werden unter Rühren bei —15° 140 g Nitromethan innerhalb etwa 30 Min. eingetropft. Die Temperatur kann dabei auf —10° ansteigen. Nach Zugabe von 1 l Eiswasser werden innerhalb 20 Min. 200 g Furfurol bei —10° bis —5° eingerührt, noch 1 l Eiswasser zugegeben und 10 Min. nachgerührt.

Die klare Lösung wird in verd. Schwefelsäure (250 ccm konz. H_2SO_4 in 2 l Wasser) gegossen, wobei das Furylnitroäthylen auskristallisiert. Der gelbe Niederschlag wird scharf abgesaugt und dann in 700 ccm heißem CCl_4 gelöst, das ausgeschiedene Wasser abgehoben, die CCl_4-Lösung filtriert und durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute 252 g; durch Eindampfen der Mutterlauge werden weitere 15 g erhalten, wodurch sich die Ausbeute auf 267 g (92%) erhöht.

ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure

Die von A. Thiele und H. Landers[16]) angegebene Darstellungsweise durch Ätherextraktion des salzsauren Hydrolysats von Furylnitroäthylen konnte durch eine wesentlich bequemere Art (Auskristallisieren durch Unterkühlen) ersetzt werden. Außerdem konnten durch Arbeiten in CO_2-Atmosphäre bei der Aufspaltung einige Nachteile der Thieleschen Vorschrift vermieden werden.

[34]) U. Solms, Chimia [Zürich] **5**, 25 (1951); Chem. Zbl. **1952**, I, 1148; O. Vogl u. M. Pöhm, Chem. Zbl. **1952**, 7806.

100 g Furylnitroäthylen werden mit 500 ccm konz. Salzsäure versetzt und unter Einleiten von CO_2 2 Stunden bei 70° gerührt. Dann wird mit 500 ccm Wasser verdünnt, das ausgeschiedene Harz abfiltriert und das dunkle Filtrat durch Behandeln mit Aktivkohle aufgehellt.

Durch Abkühlen der Lösung unter 0° scheiden sich etwa 40% d. Th. an Nitroketosäure aus. Setzt man der Lösung zur Übersättigung 50 g bereits vorhandene Nitroketosäure zu, so läßt sich die Ausbeute (einschließlich der aus den Mutterlaugen durch Eindampfen der Filtrate unter CO_2 i. V. gewonnenen Mengen) auf etwa 60% d. Th. steigern.

Methylester der ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure

Nach mehrmonatigem Stehen einer methanolischen Lösung von Nitroketocapronsäure bei Zimmertemperatur zeigte sich, daß diese vollständig verestert war.

Auf Grund dieser Beobachtung ergab sich folgende Darstellungsweise:

100 g Nitroketosäure werden mit 750 ccm Methanol unter Rückfluß so lange erhitzt, bis in dem Reaktionsgemisch die der vollständigen Umsetzung entsprechende Menge Wasser vorhanden ist, was im Verlauf von etwa 7 Tagen der Fall ist. Nach Abdestillieren des überschüssigen Methanols hinterbleibt ein gelblich gefärbtes Öl, dessen Hauptmenge bei 145°/0,04 übergeht. Ausbeute 84 g 78% d. Th. Geruch nach Dörrobst; beim Versuch, ein Semicarbazon darzustellen, wurde nur ein sehr geringer Umsatz erzielt.

Hydrierung mit Palladium

ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure (XVII)

10,5 g (0,06 Mol) reine, kristallisierte ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure werden in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium-Bariumsulfat (mit 10% Pd nach Pahl) bei normalem Druck und Zimmertemperatur unter Einleiten von Wasserstoffgas im Schüttelapparat hydriert.

Nach Aufnahme von 4400 ccm H_2 (etwa 3 Mol), die innerhalb 40 Stunden erfolgt, kommt die Hydrierung praktisch zum Stillstand.

Der Katalysator wird abfiltriert, die Reaktionslösung auf 90—100° erwärmt nnd mit 6,5 g krist. Oxalsäure (1 H_2O) versetzt, die sofort in Lösung gehen.

Beim Abkühlen scheidet sich die farblose Kristallmasse des Oxalats vom Schmp. 176° aus. Ausbeute 9,5 g, 67% d. Th.

$C_8H_{13}O_7N$ (235)	Ber. C 40,8	H 5,54	H 5,96	Oxalsäure 38,4
	Gef. » 40,35	» 5,65	» 6,04	» 39,2

Salzartige Verbindung zwischen primärem und sekundärem Amin

10,5 g aus Toluol umkristallisierte, reine Nitroketocapronsäure werden in 50 ccm Methanol gelöst und in Gegenwart von 3 g Pd-$BaSO_4$ in der Schüttelapparatur innerhalb 5 Stunden unter Zuleiten von H_2-Gas hydriert. Nach Aufnahme von 4780 ccm kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der gelblichen Lösung auf etwa $^1/_3$ schieden sich nach einigem Stehen in der Kälte 2 g einer weißen Kristallmasse vom Schmp. 173° aus, deren Stickstoffgehalt 6,8% betrug. Dies deutete auf eine Verbindung zwischen primärem und sekundärem Amin.

$C_{13}H_{30}O_9N_2$ (418) Ber. N 6,70 Gef. N 6,80

Beim Versuch, die Substanz aus wäßrigem Methanol umzukristallisieren, wurden zwei Fraktionen erhalten, und zwar eine schwerlösliche vom Schmp. 206° mit 5,5% N (sekundäres Amin) und eine leichter lösliche vom Schmp. 129° mit 9,4% N (primäres Amin).

ε-Amino-γ-keto-n-capronsäure (XVII) und *Bis-(5-carboxy-3-oxo-pentyl)-amin*

21 g ε-Nitro-γ-keto-capronsäure wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit 4 g Pd-$BaSO_4$ (nach Pahl) in der Schüttelente durch Zuführen von H_2-Gas hydriert.

Beim lebhaften Schütteln erwärmte sich die Reaktionslösung auf 40°, wobei innerhalb 1 Stunde 8900 ccm H_2 aufgenommen wurden. Hierauf kam die Hydrierung zum Stillstand.

Der Katalysator wurde zusammen mit einer geringen Menge von Kristallen, die sich schon während der Reaktion gebildet hatten, abfiltriert. Beim Auskochen des Katalysators und Abkühlen des filtrierten Extraktes schieden sich 2 g einer Substanz vom Schmp. 205—206° ab, die als sekundäres Amin identifiziert werden konnte. Sternförmig angeordnete längliche Prismen.

$C_{12}H_{19}O_6N$ (27b)	Ber.	C 52,7	H 6,92	N 5,12
	Gef.	» 52,38	» 6,88	» 5,33

Die vom Katalysator befreite Reaktionslösung wurde mit 250 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Die hierbei auftretende Trübung verdichtete sich beim starken Kühlen zu einer öligen Ausscheidung, die beim Abkühlen im Eisschrank bald kristallisierte (XVII). Die gelblichweiße Masse wurde rasch abgesaugt, durch Waschen mit Methanol von dem noch anhaftenden gelblichen Öl befreit und im Vakuumexsikkator getrocknet. Schmp. 128—130°. Ausbeute 10 g, 60% d. Th.

Reaktion mit Semikarbazid: negativ.

$C_6H_{11}O_3N$ (145)

Ber.	C 49,64	H 7,64	N 9,65	NH_2N 9,65	SZ 386
Gef.	» 49,32	» 7,61	» 9,39	» 10,04	» 400

Primäres Oxalat Schmp. 176°, sekundäres Oxalat Schmp. 158°.

Das beim Eindampfen des Filtrats sich ausscheidende gelbbraune Öl war nicht zur Kristallisation zu bringen, vielleicht handelt es sich um die tautomere Lactolform (XVIII).

Hydrochlorid des ε-Amino-γ-keto-n-capronsäureesters (XX)

8,75 g ε-Nitro-γ-keto-capronsäure wurden in 500 ccm H_2O über 3 g Pd/Aktivkohle (5%) in der Schüttelente hydriert. Mit 3340 ccm kam die Wasserstoffaufnahme nach 12 Stunden zum Stillstand (entspr. einer Aufnahme von 3 Mol H_2). Nach Ansäuern der farblosen Hydrierlösung mit 5 ccm konz. HCl wurde bei 30° Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Der syrupöse, z. T. kristalline farblose Rückstand wurde in HCl-gesättigtem Methanol bei Raumtemperatur gelöst und die Lösung in gleicher Weise wie oben eingedampft, bis sich aus der bereits sehr konzentrierten Lösung momentan farblose Kristalle zu einem dicken Brei ausschieden. Nach mehrtägigem Trocknen des abgesaugten Kristallisates im Exsiccator über Ätznatron Schmp. 107—111°. Durch Umfällen aus Methanol mit Äther wurde ein rein weißes Präparat vom Schmp. 115,5—116° erhalten. 2,9 g.

$C_7H_{14}O_3NCl$ (195,6)	Ber.	C 42,95	H 7,21	N 7,16	Cl 18,15	OCH_3 15,86
	Gef.	» 42,82	» 7,19	» 7,29	» 18,16	» 16,97

Hydrierung mit Platin

ε-Amino-γ-oxy-n-capronsäure (XXI)

a) 17,5 g ε-Nitro-γ-ketocapronsäure ($^1/_{10}$ Mol) wurden in 100 ccm Eisessig in Ggw. von PtO_2 bei normaler Temp. in der Schüttelente hydriert. Die H_2-Aufnahme vollzog sich sehr langsam, sie kam erst nach etwa 20 Tagen nach Aufnahme von 9220 ccm (etwa 4 Mol H_2) zum Stillstand. Das Papierchromatogramm der Hydrierlösung zeigte einen braunvioletten, am unteren Teil gelblichen Fleck unterhalb der als Testsubstanz mitgelaufenen ε-Amino-capronsäure[34]).

Die vom Katalysator befreite Lösung wurde mit 12 g Oxalsäure aufgekocht, beim Abkühlen kristallisierte zunächst ein Oxalat vom Schmp. 131°, nach längerem Stehen ein solches vom Schmp. 162° aus.

Das erstere erwies sich als identisch mit dem aus der freien Oxy-aminosäure (XXI) dargestellten Oxalat (s. unten).

b) 1,75 g (0,01 Mol) ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure wurden in 125 ccm Wasser in Ggw. von 0,1 g Platinoxyd bei Zimmertemperatur in der Schüttelente hydriert. Bei 1005 ccm H_2-Aufnahme kam die Hydrierung praktisch zum Stillstand, was einer Aufnahme von 4 Mol H_2 entspricht (ber. 1013 ccm). Beim Eindampfen i. V. wurden 1,31 g, 88,5% d. Th. des Hydrierproduktes vom Schmp. 191° erhalten, nach dem Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmp. auf 194°.

$C_6H_{15}O_2N_3$ (147)	Ber.	C 49,05	H 8,84	N 9,52
	Gef.	» 48,75	» 8,89	» 9,70

Primäres Oxalat des Lactons (XXII). Durch Zusatz von methanolischer Oxalsäurelösung zur konz. wäßrigen Lösung der Oxyaminosäure. Schmp. 133 bis 135°.

$C_8H_{13}O_6N$	Ber.	C 43,8	H 5,92	N 6,38
	Gef.	» 43,28	» 5,96	» 6,18

Das Hydrochlorid des Lactons erhält man durch Eindampfen einer salzsauren Lösung der Oxyaminosäure. Es wurde auch bei der Hydrierung von XX mit PtO_2 erhalten. Nach Umfällen aus methanolischer Lösung mit Äther Schmp. 172°.

Hydrierung mit Lithium-aluminiumhydrid

1-Amino-3,6-dioxy-hexan (XXIII)

1,89 g Nitroketocapronsäure-methylester (0,01 Mol) wurden in 500 ccm abs. Äther mit 1,8 g $LiAlH_4$ 4 Stunden bei Raumtemp. unter Rühren und Rückfluß zur Reaktion gebracht. Anfangs erwärmt sich das Reaktionsgemisch bis zum Sieden des Äthers. Das nicht verbrauchte $LiAlH_4$ und die entstandene ätherlösliche Komplexverbindung wurden mit 10 ccm Wasser zersetzt. Der abgetrennte Äther hinterließ nach dem Eindämpfen die freie Base in geringer Menge als stark alkalisch reagierendes, dickflüssiges Öl von kartoffelähnlichem Geruch; die Ninhydrinreaktion war positiv mit intensiv blauer Farbe.

Etwas mehr Substanz konnte aus dem $LiOH/Al_2O_3$-Rückstand durch Behandlung mit alkoholischer Oxalsäurelösung unter fraktionierter Abscheidung von Li-Oxalat in der alkoholischen Mutterlauge als primäres Oxalat vom Schmp. 124° gewonnen werden. Auxbeute 0,24 g.

$C_6H_{17}O_6N$ (223)	Ber.	C 43,04	H 7,62	N 6,27
	Gef.	» 42,42	» 7,16	» 6,54

Desaminierungsprodukte

γ-Keto-n-capronsäure

Ein Hydrieransatz von 8,75 g ε-Nitro-γ-keto-n-capronsäure mit 2 g Pd-Katalysator (5% Pd auf aktiviertem Aluminiumoxyd von Degussa) in 125 ccm H_2O, der 48 Stunden unter Rühren bei 40° gelaufen war, wurde nach Abtrennen des Katalysators und einiger Kristallfraktionen (prim. und sek. Amin) im Perforationsapparat mit Äther extrahiert.

Der Ätherrückstand wurde in niedrigsiedendem Petroläther aufgenommen, wobei sich über Nacht ein hellbraunes Kristallisat bildete. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Petroläther wurde es farblos erhalten. Die Stickstoffprobe nach Lasseigne war negativ. Stark hygroskopische Kristalle vom Schmp. 28—30°.

$C_6H_{10}O_3$ (130)	Ber.	C 55,25	H 7,69	
	Gef.	» 54,49	» 8,05	

Methylester. 9,5 g ε-Nitro-γ-keto-capronsäure-methylester wurden mit 2 g Pd-Al_2O_3 in 125 ccm Methanol ohne Druck bei Raumtemperatur hydriert. Die H_2-Aufnahme betrug 3870 ccm (für 3 Mol ber. 3800 ccm). Die nach Ammoniak riechende Lösung wurde unter Zufügung weiteren Methanols so lange destilliert, bis das übergehende Destillat nicht mehr alkalisch reagierte. Als Rückstand verblieb nach dem völligen Abdampfen des Methanols ein braunes, esterartig riechendes Öl, bei dessen Destillation 2,3 g einer konstant siedenden Fraktion vom Sdp. 89°/13 erhalten wurden. Die N-Probe war negativ.

$C_7H_{12}O_3$ (144)	Ber. C 58,33	H 8,33
	Gef. » 58,01	» 7,94

Ultrarot-Spektren

Die Ultrarot-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Vollregistrier-Infrarot-Spektrophotometer Modell 21 unter Verwendung von Steinsalzoptik ausgeführt.

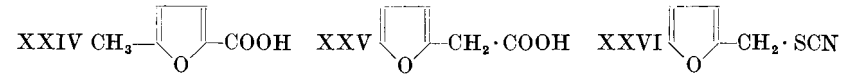
Die festen Substanzen a), b) und c) wurden wegen ungünstiger Löslichkeiten als dünne Filme aufgeschmolzen, die ölige Substanz d) als flüssiger Film in der 0,025-mm-Zelle aufgetragen.

V. Die Umsetzung von Furfurylchlorid mit Alkalicyanid und -rhodanid

Von *O. Moldenhauer, G. Trautmann* und *R. Pfluger*

Darstellung von Furyl-essigsäure[35])

Wie T. Reichstein[36]) gefunden hat, entsteht beim Behandeln von Furfurylchlorid mit einer wässerigen Kaliumcyanidlösung durch Allylumlagerung überwiegend 5-Methyl-brenzschleimsäure-nitril[37]) und nur in sehr geringer Menge Furyl-essigsäure-nitril. Durch Verseifung der Nitrile erhielt T. Reichstein entsprechend 5-Methyl-brenzschleimsäure (XXIV)[37]) und Furyl-essigsäure (XXV), letztere allerdings in einer Ausbeute von nur 4,3%.



Aus diesen Beobachtungen leiteten wir ab, daß die Reaktion zu einem Gleichgewicht zwischen Furyl-essigsäure-nitril und Methyl-brenzschleimsäure-nitril führt, das unter den gegebenen Bedingungen weitgehend in Richtung Methyl-brenzschleimsäure-nitril verschoben ist.

Ist aber ein solches Gleichgewicht vorhanden, dann mußte es auch möglich sein, dieses in die andere Richtung zu steuern,

[35]) DBP. Anm. P 6043 12 q, 24 v. 13. 8. 1951.

[36]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 749 (1930); Chem. Zbl. **1930**, I, 2414.

[37]) Von W. R. Kirner und G. H. Richter irrtümlich als Furylacetonitril und Furyl-essigsäure beschrieben. J. Amer. chem. Soc. **51**, 3131 (1929); Chem. Zbl. **1929**, II, 3133.

d. h. die Umlagerung ganz oder zumindest größtenteils zu unterbinden.

Wir versuchten zunächst das Kaliumcyanid durch andere Metallcyanide wie Kupferyanid, Silbercyanid oder Zinkcyanid ganz oder teilweise zu ersetzen, hatten damit jedoch keinen Erfolg.

Da die Umsetzung von Furfurylchlorid mit Kaliumcyanid unter großer Wärmeentwicklung, die eine Umlagerung begünstigen kann, vor sich geht, arbeiteten wir dann unter Kühlung. So gelang es uns, die Allylumlagerung weitgehendst hintanzuhalten und die Ausbeuten an Furyl-acetonitril bzw. Furyl-essigsäure soweit zu erhöhen, daß von dieser fast 50% erhalten werden. Wir beobachteten dabei außerdem, daß die Ausbeuten mit Natriumcyanid besser waren als mit Kaliumcyanid. Ein Zusatz von Kupfercyanid scheint die Umsetzung ebenfalls zu begünstigen.

In diesem Zusammenhang versuchten wir auch die Umsetzung von Furfurylchlorid mit Kaliumrhodanid und erhielten Furfuryl-rhodanid (XXVI) in Form eines farblosen Öles. Das Furfuryl-rhodanid bildet mit Polyacrylnitril in der Kälte eine durchsichtige Gallerte. Beim Erwärmen scheidet sich das Polyacrylnitril wieder körnig aus.

Beschreibung der Versuche

Furyl-essigsäure-nitril

Zu einer Lösung von 36 g Natriumcyanid in 120 ccm Wasser werden unter Kühlen und kräftigem Rühren bei 5—13° 60 g Furfurylchlorid eingetropft; 1 Stunde wird nachgerührt, dann wird ausgeäthert, die ätherische Lösung über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abgedampft und das Nitril i. V. destilliert. Rohausbeute 45 g, 81,8%. Das Nitrilgemisch gibt bei der fraktionierten Destillation 10 g (18%) Methyl-brenzschleimsäure-nitril Sdp. 66—68°/15 und 30 g (54,5%) Furyl-essigsäure-nitril Sdp. 70—84°/15.

Furyl-essigsäure (XXV)

30 g Furyl-essigsäure-nitril werden mit methanolischem Alkali verseift. Die angesäuerte Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt und der nach Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 68°, Ausbeute 21 g, 85% (46,5% bezogen auf Furfurylchlorid).

$C_6H_6O_3$ (126)	Ber.	C 57,14	H 4,76	S.Z. 444
	Gef.	» 56,88	» 4,77	» 446

Durch Verseifung des Methyl-brenzschleimsäure-nitrils mit methylalkoholischem Alkali erhält man 8 g Methyl-brenzschleimsäure (XXIV) = (26% bezogen auf Furfurylchlorid) Schmp. 108°.

Furfuryl-rhodanid (XXVI)

Unter kräftigem Rühren wurden zu 120 g Kalium-rhodanid in 200 ccm Wasser 100 g Furfurylchlorid portionsweise zugegeben und 1 Stunde nachgerührt (Temp. 18—38°). Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert, der Rückstand i. V. destilliert. Sdp. 103—108°/14. Bei nochmaliger Destillation wurde ein farbloses Öl Sdp. 106°/14 erhalten.

C_6H_5ONS	Ber.	C 51,79	H 3,59	N 10,07	S 23,02
	Gef.	» 51,68	» 3,44	» 10,45	» 23,09

Die Reaktionsweise von Estern mit Salzen organischer Basen

Von *Dieter Klamann*

(Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien)

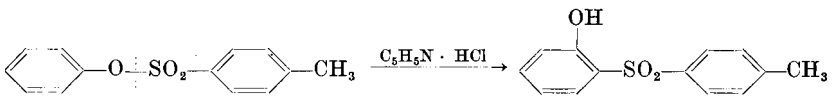
(Eingelaufen am 22. Juni 1953)

Übersicht:

I. Aminsalze und Carbonsäureester des Phenols.
II. Aminsalze und Carbonsäureester von Alkoholen.
III. Aminsalze und Sulfosäureester des Phenols.
IV. Aminsalze und Sulfosäureester von Alkoholen.
V. Der Reaktionsmechanismus.
VI. Analogie der Carbon- und Sulfosäureester.
VII. Über den Mechanismus der Friesschen Verschiebung.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit „Über die Reaktionsweise von Estern mit Pyridinhydrohalogeniden" konnte der Verfasser an den Umsetzungen der Carbon- und Sulfosäureester aliphatischer und cycloaliphatischer Alkohole, des Phenols und 2,4-Dinitrophenols zeigen, daß bei Einwirkung von kationisch wirkenden Substanzen kein prinzipieller Unterschied zwischen dem Reaktionsverhalten von Carbon- und Sulfosäureestern besteht[1]). Während bei den Estern der Alkohole und des 2,4-Dinitrophenols Abspaltung des Alkyl- bzw. Dinitro-phenylrestes erfolgte, konnte bei den Estern des Phenols eine Friessche Verschiebung zum betreffenden Oxyketon bzw. Oxysulfon beobachtet werden, wodurch bewiesen war, daß die Trennung dieser Ester zwischen der Acyl- bzw. Sulfonylgruppe und dem phenolischen Sauerstoff stattfinden muß.

$$R{-}CO \cdot O{-}R' + C_5H_5N \cdot HX \longrightarrow R'{-}X + C_5H_5N \cdot R{-}CO \cdot OH$$



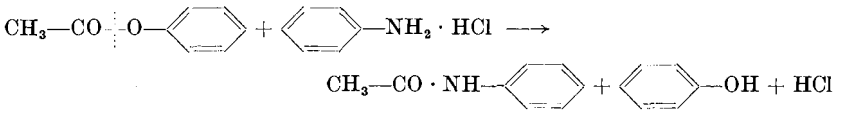
Um dieses überraschende Ergebnis, daß der Austausch eines alkoholischen Restes gegen den des Phenols bei den genannten

[1]) D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952).

Reaktionen einen unvergleichlich größeren Einfluß auf die Reaktionsweise des Estermoleküls ausübt als der Austausch eines Carbonsäurerestes gegen den einer Sulfosäure, näher studieren zu können, wurden die Untersuchungen auf die Salze primärer und sekundärer organischer Basen ausgedehnt. Im Verein mit kürzlich berichteten Umsetzungen von Aminsalzen mit Sulfosäureamiden[2]) war so beabsichtigt, einen weiteren Einblick in die Mechanismen der Kationenkatalysierten Reaktionen der Ester und Amide von Carbon- und Sulfosäuren zu erhalten.

I. Aminsalze und Carbonsäureester des Phenols

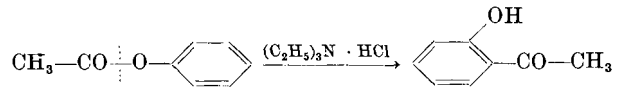
Wie nach den oben angedeuteten Ergebnissen der Umsetzung von Phenylacetat mit Pyridin-hydrochlorid[1]) zu erwarten, verlief die Reaktion dieses Esters mit Anilin-hydrochlorid unter Bildung von Acetanilid, während Phenol in Freiheit gesetzt wurde.



Diese Umsetzung kann nicht so gedeutet werden, daß durch thermische Dissoziation entstandenes freies Anilin mit dem Acetat reagiert; das Aminsalz besitzt eine grundsätzlich andere Reaktionsweise als die freie Base, wie aus den Versuchen mit Sulfamiden[2]) und mit Phenyl-p-toluolsulfonat (s. Kap. III) klar hervorgeht. Auf diese Verhältnisse soll jedoch erst bei der Besprechung des Reaktionsmechanismus eingegangen werden.

Bei Wasseranwesenheit trat dagegen — ebenso wie beim Umsatz mit Pyridin-hydrochlorid — auch mit dem Anilinsalz ausschließlich Verseifung des Phenylacetats ein, was im krassen Gegensatz zum Verhalten des Phenyl-p-toluolsulfonats und p-Toluol-sulfanilids sowie dessen N-Äthyl-Derivats steht, bei denen unter gleichen Bedingungen keine derartige Reaktion eintritt.

Bei der Einwirkung von wasserfreiem Triäthylaminhydrochlorid auf Phenylacetat konnte wiederum eine o-Oxyacetophenon-Bildung beobachtet werden, doch war diese wesentlich geringer und auch schwerer zu erzielen als mit Pyridinsalzen.



[2]) D. Klamann u. G. Hofbauer, Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 (1953).

Die geringere Tendenz zur Umlagerung mit dem Triäthylaminsalz sowie die vorher erwähnte relativ leichte Acetanilid-Bildung sind darauf zurückzuführen, daß die Salze aromatischer und gemischt-aliphatisch-aromatischer Amine (und ebenso auch die des Pyridins und seiner Derivate) eine erheblich größere kationische Wirksamkeit besitzen als die Salze rein aliphatischer Amine[2]).

Wasserhaltiges Triäthylamin-salz bewirkte wie die anderen Aminsalze stets quantitative Verseifung des Phenylacetats.

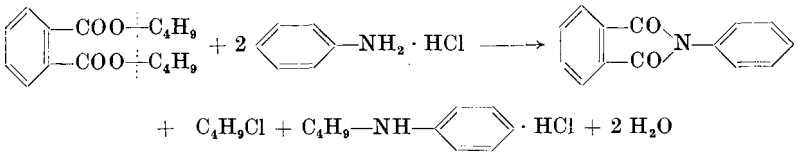
II. Aminsalze und Carbonsäureester von Alkoholen

Zur Untersuchung der Carbonsäureester aliphatischer Alkohole wurden die Ester von aliphatischen und aromatischen Mono- und Dicarbonsäuren mit aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatisch-aliphatischen Alkoholen angewandt, die alle das prinzipiell gleiche Verhalten zeigten.

n-Butylacetat lieferte, mit Anilin-hydrochlorid im Bombenrohr bei 200° zur Reaktion gebracht, n-Butylchlorid, Essigsäure, etwas Acetanilid und N-n-Butyl-anilin, das als p-Toluol-sulfonylderivat eindeutig identifiziert wurde. Da das Butyl-anilin dem N-n-Alkyl-pyridiniumsalz bei der Umsetzung mit Pyridin-hydrohalogeniden entspricht, verlaufen die Reaktionen offenbar analog.

Cyclohexyl-acetat bildete wie die Butylverbindung Cyclohexyl-chlorid, N-Cyclohexyl-anilin, Essigsäure und Acetanilid, doch trat nebenher ziemlich viel Cyclohexen auf.

Prinzipiell gleiche Produkte wie die Acetate lieferten die Ester aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren. So führte z. B. die Umsetzung von Benzyl-benzoat mit Anilinsalz zu Benzylchlorid, N-Benzylanilin, Benzoesäure und Benzanilid. Beim Di-n-butylphthalat konnte neben n-Butyl-chlorid und N-n-Butyl-anilin Phthalanil in fast quantitativer Ausbeute isoliert werden, während freie Phthalsäure nur in Spuren vorhanden war.



In Anbetracht der bisherigen eigenen Beobachtungen über die Reaktionsweise der Ester aliphatischer Alkohole mit Aminsalzen[1]) war eine Bildung der Säureanilide durch Abspaltung der Säurereste nach Art der Phenolester nicht anzunehmen; sie konnten also

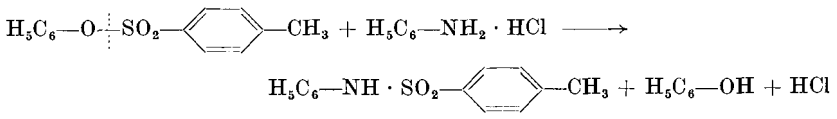
lediglich durch Einwirkung der in Freiheit gesetzten Säuren auf das Anilinsalz (oder evtl. auch auf freies Anilin) entstanden sein, welche Annahme durch die von A. Klemenc[3]) bei Spaltungen von Phenoläther-carbonsäuren mit Anilin-hydrochlorid beobachtete Anilidbildung bestärkt wurde. Tatsächlich ließ sich leicht nachweisen, daß z. B. aus Benzoesäure und Anilin-HCl unter analogen Bedingungen Benzanilid in guter Ausbeute gebildet wird, wodurch das Auftreten der Anilide bei obigen Umsetzungen als Sekundär-Reaktion geklärt werden konnte.

Die Reaktionsweise der Ester aliphatischer Dicarbonsäuren wurde am Beispiel des Malonsäure-diäthylesters studiert. Mit Anilinchlorhydrat lieferte dieser neben den üblichen Produkten (Äthylchlorid, N-Äthylanilin und Malonsäuredianilid) erwartungsgemäß auch die durch Kohlendioxyd-Abspaltung aus den betreffenden Zwischenstufen der einseitigen Umsetzung entstehenden Substanzen Acetanilid, Äthylacetat und Essigsäure.

Von besonderem Interesse war jedoch die Umsetzung des Malonesters mit N-Äthylanilin-hydrochlorid, bei der nicht nur N,N'-Diäthyl-malonsäure-dianilid, sondern auch das Malonsäure-dianilid selbst entstand. Da das verwendete Äthylanilin-salz vollkommen frei von Anilin-HCl war, konnte nur eine Alkylabspaltung stattgefunden haben. Vermutlich wird diese bei einer sekundären Einwirkung des Salzes auf bereits gebildetes Malonsäure-bis-äthylanilid erfolgen. Das Auftreten von N-Diäthyl-anilin gibt keinen verwendbaren Hinweis, da die Alkylierung des als Salz angewandten Amins auch bei allen anderen Umsetzungen zu beobachten ist.

III. Aminsalze und Sulfosäureester des Phenols

Phenyl-p-toluolsulfonat lieferte mit Anilin-hydrochlorid p-Toluol-sulfanilid, während mit Anilin unter völlig gleichen Bedingungen keine Umsetzung eintrat, sondern beide Komponenten unverändert und praktisch quantitativ wiedergewonnen wurden. Dieses und die analogen Ergebnisse der entsprechenden Versuche mit N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid[2]) zeigen eindeutig, daß die Reaktionsweise von Aminsalzen grundlegend von der der freien Amine unterschieden ist und der Mechanismus somit nicht der gleiche sein kann.



[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1371 (1916).

Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Aminsalze zeigte sich wiederum dadurch, daß die Überführung des Phenyl-p-toluolsulfonats in ein Sulfamid durch Zusammenschmelzen mit dem nur sehr wenig wirksamen Diäthylamin-hydrochlorid nicht mehr gelang.

Zum Unterschied vom Phenylacetat wurde Phenyl-p-toluolsulfonat durch Anilinsalz in Gegenwart von Wasser unter analogen Bedingungen nicht verseift.

Ebenso wie der Phenolester der p-Toluolsulfosäure reagierte auch der der Äthansulfosäure mit Anilinsalz unter Anilidbildung. Es besteht offenbar zumindest hier kein Unterschied in der Reaktionsweise der Phenylester aromatischer oder aliphatischer Sulfosäuren.

Hierzu sei bemerkt, daß die vor einiger Zeit berichtete Arbeitsweise zur Darstellung von Sulfosäure-phenolestern aus den betreffenden Sulfochloriden und Phenolen mit Hilfe von Natronlauge unter Aceton-Zusatz[4]) auch bei den Umsetzungen aliphatischer Sulfochloride gleich hervorragende Ausbeuten liefert. Eine stärkere Verseifung dieser Sulfochloride gegenüber den aromatischen ist bei diesem Verfahren somit nicht zu beobachten.

Zum Unterschied von den Sulfosäureestern des Phenols reagierte das 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat mit Anilin-hydrochlorid sowohl unter Arylierung als auch Acylierung des Anilins, so daß neben 2,4-Dinitrophenol p-Toluolsulfanilid und 2,4-Dinitro-diphenylamin erhalten wurden. Auf dieses Verhalten des Esters wird im Kap. V näher eingegangen werden.

IV. Aminsalze und Sulfosäureester von Alkoholen

Die p-Toluol-sulfonate aliphatischer Alkohole lieferten mit Aminhydrohalogeniden fast quantitativ die entsprechenden Halogenalkyle (s .Tab. 1). Es wurde lediglich geringfügige Alkylierung der als Salz angewandten Amine, jedoch keine Sulfamidbildung beobachtet, eine Tatsache, die nicht verwundert, da ermittelt wurde, daß p-Toluolsulfosäure (zum Unterschied von z. B. der Sulfinsäure) mit Anilin-hydrochlorid unter den eingehaltenen Bedingungen kein Sulfanilid bildet.

$$C_7H_7—SO_2—O—R + (R')_3N \cdot HX \longrightarrow RX + C_7H_7—SO_3H \cdot (R')_3N$$

Das Ausbleiben einer namhaften Aminalkylierung beim Umsatz der Sulfosäureester wurde bereits bei der Anwendung von

[4] F. Drahowzal u. D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 452 (1951).

Pyridinhydrohalogeniden festgestellt und ist zweifellos so zu erklären, daß die bei der Alkylhalogenidbildung entstehenden sulfosauren Aminsalze unter den in Frage kommenden Verhältnissen praktisch nicht in Sulfosäure und Amin dissoziieren, während dies bei den carbonsauren Salzen weitgehend der Fall ist.

V. Der Reaktionsmechanismus

Die in einer kürzlich erschienenen Arbeit über die „Umamidierung, Umlagerung und Spaltung von Sulfamiden" angeführten Gründe[2]) sowie die hier berichteten Reaktionen (vor allem die Alkylabspaltung der Carbonsäureester aliphatischer Alkohole und die Umlagerungsreaktionen der Phenolester, deren Kationen-Katalyse durch eine Großzahl von Untersuchungen gesichert ist) lassen darauf schließen, daß die Umsetzungen der Salze von organischen Basen nicht auf einer anionoiden, bimolekularen Reaktion, sondern ausschließlich auf einer kationischen Wirksamkeit beruhen. Darüber hinaus sei lediglich auf die Ätherspaltungen hingewiesen, die die Annahme eines anderen Mechanismus ausschließen.

Auf Grund der bei allen unseren Untersuchungen über die Reaktionsweise der Aminsalze festgestellten Übereinstimmungen können für die Umsetzungen mit Carbon- und Sulfosäureestern entsprechende Mechanismen aufgestellt werden, die nachfolgend am Beispiel der Carbonsäureester beschrieben seien, jedoch für beide Esterarten gültig sind.

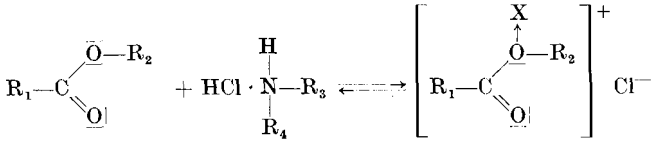
Bezüglich der Carbonsäurederivate bestehen hierbei zwei Möglichkeiten der Anlagerung von Kationen: Am Carbonyl- oder am Brückensauerstoff. Demgegenüber ist für Sulfosäurederivate eine Anlagerung an die Sulfonylgruppe nicht anzunehmen. Obwohl die vorliegenden Ergebnisse keine Entscheidung zwischen den beiden Varianten bei Carbonsäureestern zulassen, wird in den nachfolgenden Formeln dieser Arbeit auch für diese Verbindungen eine Primärreaktion am Brückensauerstoff angenommen, um für beide Esterklassen gültige Vorgänge darstellen zu können. Eine Entscheidung zwischen den beiden Anlagerungen bei Carbonsäurederivaten soll damit nicht getroffen werden, wenn auch die gleichartige Reaktionsweise von Carbon- und Sulfosäurederivaten einen weitgehend analogen Mechanismus vermuten läßt.

a) Mechanismus der Umsetzungen von Estern aliphatischer Alkohole

Erste Stufe. Das Estermolekül reagiert mit dem Aminsalz unter Anlagerung eines Kations, welcher Vorgang in nachstehender Gleichung entsprechend der Protonen-anlagerung bei der von Ingold und Day für Carbonsäureester angenommenen sauer-katalysierten Verseifung dargestellt ist[5]). Ob im vorliegenden Falle Anlagerung

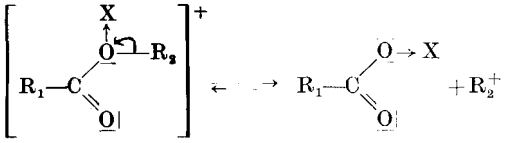
[5]) Vgl. W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 7. Aufl., 1. Bd., S. 602/608, Akad. Verl.-Ges. Leipzig 1952 und die dort zitierte Literatur.

eines Protons oder des substituierten Ammonium-ions erfolgt, ist nicht einwandfrei zu entscheiden[6]).



Zweite Stufe. Nach Anlagerung des Kations bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten für den weiteren Reaktionsverlauf, zwischen denen infolge der Unmöglichkeit von kinetischen Untersuchungen nicht eindeutig entschieden werden kann. Entweder spaltet sich der Alkylrest als Krypto-kation ab, oder es findet bimolekulare, anionoide Reaktion zwischen dem Kationenkomplex und dem Chlorion statt, bei der sofort das Alkylchlorid entsteht, ähnlich wie die Alkylbromid-bildung aus Alkohol und HBr verlaufen soll[5]).

Im letzteren Falle wären alle Alkylierungsreaktionen (somit die nachstehend beschriebene 3. Stufe) auf entsprechende sekundäre Umsetzungen des entstandenen Alkylhalogenids zurückzuführen. Die bisher bekannten Reaktionen der Carbonsäureester und Alkohole bei Kationenkatalysen[5]) deuten jedoch eher auf die Loslösung des Alkylrestes als Kation hin (vgl. hierzu auch in Kap. VII).

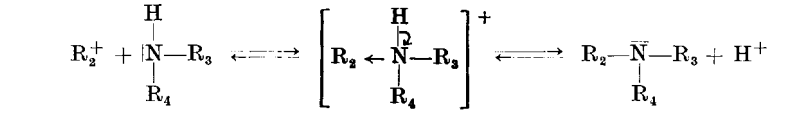


Dritte Stufe. Unter Umlagerung stabilisiert sich der nach Alkylkation-Abspaltung entstandene Komplex zum carbon- bzw. sulfosauren Salz des Amins (bei Anlagerung eines Protons in Stufe I hat sich bereits in Stufe II die freie Säure ausgebildet) und das Alkylkation reagiert im Reaktionsknäuel mit vorhandenen Anionen oder Molekülen mit einsamen Elektronenpaaren.

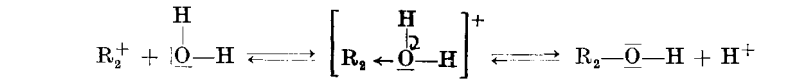
Der letzte Fall erfolgt z. B., wenn sich das Kation an ein freies Aminmolekül anlagert und so zu der beobachteten Alkylierung desselben führt. Zweifellos kann diese Alkylierung zumindest teilweise

[6]) In der Formel ist deshalb bei der Darstellung des betreffenden Zustandes X gesetzt.

(vgl. unter Stufe II) auch durch bereits gebildetes Alkylchlorid in sekundärer Reaktion bewirkt werden.



Bei Anwesenheit von Wasser konnte bei den Carbonsäureestern aliphatischer Alkohole nur geringfügige Alkoholbildung beobachtet werden[1]), was auf eine höchstens sehr geringe, vor der Stufe II erfolgende Wasseranlagerung an die Carbonylgruppe hindeutet. Lediglich bei Gegenwart von viel Wasser und bei höherer Temperatur spielte diese Reaktion (oder die des Alkylkations mit im Reaktionsknäuel vorhandenen Wassermolekülen) bereits eine größere Rolle[1]).



Bei Sulfosäureestern der genannten Alkohole tritt in folge der Unmöglichkeit von Anlagerungen an den Komplex bzw. die Sulfonylgruppe[7]) unter allen Bedingungen praktisch keine Alkoholbildung auf. Der vorstehende Mechanismus erklärt weiterhin, weshalb die Bildung von Alkylhalogeniden aus den Sulfosäureestern mit den freien Halogenwasserstoffsäuren wesentlich besser verläuft als mit den entsprechenden Alkalihalogeniden.

Die reichliche Entstehung von Cyclohexen bei den Umsetzungen der Cyclohexylester wird durch die Alkyl-kationstufe einwandfrei erklärt; das Carbenium-ion stabilisiert sich in diesem Falle unter Olefin-bildung.

Die Reaktionsweise von Carbon- und Sulfosäureestern aliphatischer, cycloaliphatischer und aromatisch-aliphatischer Alkohole mit Aminsalzen erfolgt offenbar nach dem Schema A″1 von Ingold und Day[8]) (bzw. einem entsprechenden mit primärer Kationenanlagerung an den Carbonylsauerstoff) und wäre nach unserer kürzlich geäußerten Auffassung als „Spaltung" zu bezeichnen[9]).

Die Alkylierung von Aromaten mit Estern in Gegenwart von $AlCl_3$ dürfte nach einem ähnlichen Schema erfolgen. Hier kann

[7]) Vgl. hierzu D. Klamann, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952); Mh. Chem. **84**, 54 (1953); D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 62 (1953); Liebigs Ann. Chem. **581**, 191, 194 (1953).

[8]) J. N. E. Day u. Ch. K. Ingold, Trans. Faraday Soc. **37**, 704 (1941); vgl. auch W. Hückel, l. c.

[9]) D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 73 (1953).

ebenfalls das Aluminiumchlorid selbst oder ein Kation den Primärkomplex bilden. Schon G. Hesse[10]) hat vermutet, daß Komplexe der Art $H(AlCl_4)$ und $H(AlCl_3OH)$, die bei obigen Reaktionen zunächst durch Spuren Wasser und bei fortschreitender Reaktion durch den gebildeten Chlorwasserstoff leicht entstehen, bei Sauerstoff-haltigen Verbindungen besonders wirksam sein dürften, und bei der Friedel-Crafts-Reaktion der Sulfosäureester konnte zumindest die Gleichwertigkeit der Protonen- und Ansolvosäure-Katalyse kürzlich durch eigene Arbeiten weiterhin wahrscheinlich gemacht werden[11]).

In beiden Fällen der Anlagerung ist der Reaktionsverlauf entsprechend der bereits von B. Eistert[12]) dargelegten Weise anzunehmen. Die von J. F. Norris und P. Arthur[13]) vermutete Alkylchlorid-Stufe vor der Aromaten-Alkylierung erscheint nicht notwendig und dürfte ebenso wie bei den Sulfosäureestern[11]) nur als Nebenreaktion auftreten. Auch die heutige Auffassung der Friedel-Crafts-Reaktion der Carbonsäureester spricht gegen den bimolekularen Verlauf in Stufe II obigen Schemas.

Ebenso wie die Ester reagieren auch die Alkohole selbst mit Aminsalzen. n-Octylalkohol z. B. lieferte mit Anilin-hydrochlorid n-Octen-(1), n-Octylchlorid und vor allem N-n-Octylanilin, welches Ergebnis auf Grund der bekannten Aminalkylierungen bei Einwirkung von Alkoholen auf entsprechende Aminsalze sowie vorstehender Reaktionen der Ester zu erwarten war. Andrerseits wurden aus Octyl- und Decylalkohol und Pyridin-hydrochlorid neben wenig Alkylchlorid vor allem Dialkyläther und Olefin erhalten[14]).

Alle diese Ergebnisse deuten auf einen den Umsetzungen der Alkoholester analogen Mechanismus hin, so daß auch die z. B. bei Gegenwart von Aluminiumchlorid durch Alkohole bewirkte Alkylierung von Aromaten nicht an die primäre Bildung des betreffenden Alkylchlorids gebunden ist[15]). Der wie bei den Alkoholestern entstehende Komplex (entweder mit Kationen oder Ansolvosäuren gebildet) vermag den Alkylrest als Krypto-Kation abzuspalten, das seinerseits die Alkylierungen bewirkt. Bei Abwesenheit alkylierbarer Substanzen zerfällt der Komplex dagegen mehr oder weniger

---

[10]) Handbuch der Katalyse, G. M. Schwab, 1943, VII. Bd., 1. Hälfte; Angew. Chem. **62**, 240 (1950).

[11]) F. Drahowzal, D. Klamann u. F. Haas, Liebigs Ann. Chem. **580**, 210 (1953).

[12]) Chemismus und Konstitution, I. Bd., S. 238, 1948.

[13]) J. Amer. chem. Soc. **62**, 874 (1940).

[14]) V. N. Setkina, Izvest. Akad. Nauk. USSR, Otdel. Chim. Nauk. (Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. techn. Wiss.) **1950**, 216; C. A. **44**, 9337 e (1950).

[15]) J. F. Norris u. B. M. Sturgis, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1413 (1939).

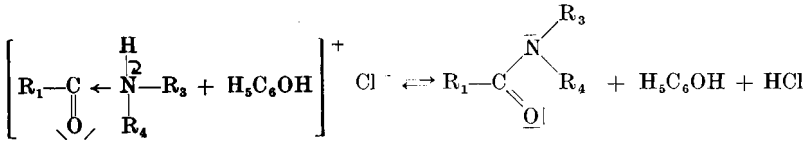
leicht in Alkylchlorid und Aluminiumsalz. Die gleichen Verhältnisse konnten kürzlich für Sulfosäureester nachgewiesen werden[11]).

b) Mechanismus der Umsetzungen von Phenolestern

Die erste Stufe verläuft vollkommen analog der Stufe I des vorstehenden Reaktionsschemas der Alkoholester.

Zweite Stufe. Nach der Kation-anlagerung löst sich hier nicht die Bindung zwischen dem Phenylrest und dem Brückensauerstoff, sondern die zwischen diesem und der Carbonyl- bzw. Sulfonylgruppe, wobei ein Acyl- bzw. Sulfonyl-kation abgespalten wird. Auch hier könnte eine bimolekulare Reaktion zwischen dem Komplex und dem Chlorion unter Bildung von Säurechlorid stattfinden, doch müßte danach durch Einwirkung des Amins ein dem vorstehenden entsprechender Zustand ausgebildet werden, so daß ein solcher Reaktionsverlauf weniger wahrscheinlich erscheint.

Dritte Stufe. Je nach Art des angewandten Amins reagiert jetzt das Acyl-kation weiter. Bei primären und sekundären Aminen lagert es sich an diese an und führt zu Säureamiden.

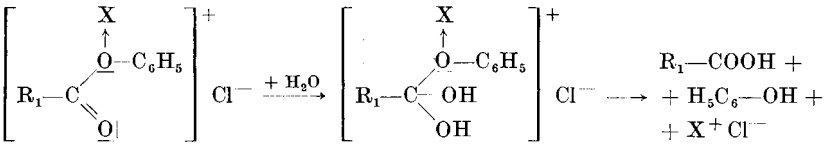


Bei Anwendung von tertiären Aminen ist ein derartiger Reaktionsverlauf naturgemäß nicht möglich. Hier erfolgt daher (möglicherweise ohne vorherige Stabilisierung zu Phenol und Amin) entweder Rückbildung des Phenolesters oder Einlagerung des Acylrestes in den Kern, somit die durch Aminsalz bewirkte Friessche Verschiebung. Über diese Verhältnisse sei im Anhang berichtet. Eine vor den Acylierungen teilweise eintretende Säurechloridbildung ändert den Reaktionsverlauf nicht, da eine entsprechende Rückbildung der Stufe II anzunehmen ist[5]).

Die Phenolester-Spaltungen durch Aminsalze verlaufen demnach also nach dem Schema A'1 von Ingold und Day[8]), das hierdurch weiterhin erhärtet wird, da die vorstehend beschriebenen Reaktionen einen weiteren Hinweis geben, daß bei Wasserabwesenheit eine Acylkation-abspaltung möglich ist.[5]). Diese Reaktionen wären somit ebenfalls als „Spaltreaktionen" zu bezeichnen[9]).

Bei Wasseranwesenheit dagegen erfolgte bei allen Umsetzungen der Carbonsäureester von Phenolen mit Aminsalzen quantitativ Zerlegung in Säure und Phenol, was darauf hindeutet, daß dabei

die verschiedentlich[16]) angenommene sekundäre Anlagerung von Wasser an den Komplex der Stufe I statthat und es so zu einer reinen „Verseifung" kommt[9]).



Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß die Carbonsäureamide das gleiche Verhalten zeigen wie die Phenolester, wie überhaupt die Amide der Carbon- und Sulfosäuren auch bei den Reaktionen mit Aminsalzen ein den entsprechenden Phenolestern ähnliches Verhalten aufweisen. Bei den Sulfosäure-Derivaten ist jedoch zum Unterschied von denen der Carbonsäuren auch bei Wasseranwesenheit nur außerordentlich schwer Zerlegung in Säure und Phenol bzw. Amin zu beobachten, was wiederum darauf hinweist, daß bei den Sulfosäure-Verbindungen keinerlei Anlagerungen von Anionen oder Verbindungen mit einsamen Elektronenpaaren (auch nicht an irgendwelche Komplexe wie oben bei den Carbonsäure-phenolestern) möglich sind[7]). In die gleiche Richtung weist die Tatsache, daß freies Anilin mit Phenyl-p-toluol-sulfonat und N-Diäthyl-p-toluol-sulfamid nicht reagiert.

Nach demselben Mechanismus wie die Phenolester reagieren auch freie Carbonsäuren mit Aminsalzen unter Säureamid-Bildung.

Das 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat nimmt in seiner Reaktionsweise eine Zwitterstellung ein; es reagiert mit Anilin-HCl teilweise nach dem Schema der Phenolester, zu einem gewissen Prozentsatz aber auch nach dem der Ester aliphatischer Alkohole. Sein Verhalten ähnelt dem eines Säureanhydrids, da die Spaltung des Moleküls auf beiden Seiten des Brückensauerstoffs erfolgt; welche Bindung jeweils gelöst wird, hängt von den Bedingungen und dem Reaktionspartner ab. Wohl waren bisher für beide Reaktionsarten (Acylierung und Arylierung) Beispiele bekannt, doch ist noch keine Umsetzung beschrieben worden, bei der beide gleichzeitig nebeneinander verlaufen.

VI. Analogie der Carbon- und Sulfosäureester

Bereits die bisher durchgeführten eigenen Arbeiten über die Reaktionsweisen von Carbon- und Sulfosäure-estern lassen eine Analogie zwischen beiden Verbindungsgruppen erkennen, die nach

[16]) Vgl. W. Hückel, l. c., S. 606, und II. Bd., 3. Aufl. 1941, S. 441 und die dort zitierte Literatur.

den früheren Annahmen nicht zu erwarten war. So besteht zumindest bei den kationen-katalysierten Reaktionen dieser Ester mit Aminsalzen in Wasserabwesenheit praktisch überhaupt kein Unterschied; sowohl der Mechanismus der Derivate aliphatischer Alkohole als auch der der Phenole trifft für beide Esterarten zu. Lediglich bei Wasseranwesenheit ergeben sich vor allem bei den Phenolestern dadurch Unterschiede, daß bei den Carbonsäure-Derivaten eine offenbar sekundäre Wasseranlagerung auftritt, die — wie überhaupt alle Anlagerungen — bei Sulfosäureestern nicht möglich ist. Daher geht die „Spaltreaktion" der Carbonsäureester hier in eine reine „Verseifungsreaktion" über[9]).

Die Unterschiede im Reaktionsverhalten von Carbon- und Sulfosäure-Derivaten sind bekanntlich auf die Anlagerungsfähigkeit der Carbonylgruppe für Anionen und Moleküle mit einsamen Elektronenpaaren zurückzuführen, die die semipolaren S → O-Bindungen der Sulfonylgruppe nicht besitzen. Wie bereits auf Grund der Ergebnisse eigener früherer Arbeiten mehrfach betont[7]), scheinen aber auch Anlagerungen an den Sulfonyl-Schwefel unter Auffüllung der Elektronenschale über das Octett hinaus nicht möglich zu sein, was zunächst jedoch nicht völlig auszuschließen war[5]).

Sulfosäureester von Alkoholen tauschen auf Grund dieses Verhaltens der Sulfonylgruppe bei Einwirkung anionisch wirkender Stoffe das Sulfosäure-anion RSO_3^- aus und führen so z. B. zu Alkylierungen. Die Phenolester der Sulfosäuren dagegen tauschen den Phenolatrest $C_6H_5O^-$ aus und zeigen entweder Spaltung in die Komponenten oder Umesterungen, jedoch keine Alkylierungsreaktionen, verhalten sich daher trotz eines anderen Reaktionsmechanismus im Endeffekt wie die Phenolester der Carbonsäuren. Die Polynitrophenolester beider Säurearten nehmen eine Zwischenstellung ein (vgl. in Kap. V). Bereits bei den anionoiden Reaktionen zeigen somit nur die alkylierend wirkenden Sulfosäureester offensichtliche Unterschiede von den entsprechenden Carbonsäureverbindungen.

Die Kationen-katalysierten Reaktionen der Carbon- und Sulfosäure-Derivate zeigen überhaupt nur noch graduelle, aber keine prinzipiellen Unterschiede auf. Bei Wasserabwesenheit (also wenn keine Möglichkeit der Anlagerung desselben an die Carbonylgruppe der Carbonsäure-verbindungen besteht) reagieren Carbon- und Sulfosäureester von Alkoholen und Phenolen gleichartig. Bei Wasseranwesenheit geht vor allem die Spaltreaktion der Carbonsäure-phenylester in eine Verseifungsreaktion über (s. oben).

Während die Reaktionen der Sulfosäureester mit Anionen bimolekular verlaufen sollen, scheinen die kationenkatalysierten in Übereinstimmung mit obigen Mechanismen — die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion ist bei diesen zweifelsohne die Loslösung

des Alkyl- bzw. Acylrestes als Kation — pseudomonomolekular zu sein, welche Annahme bereits durch Verseifungsversuche am Methantrisulfonsäure-triäthylester erhärtet wird[17]).

VII. Über den Mechanismus der Friesschen Verschiebung

Für die Friessche Verschiebung der Acylreste von Phenolestern in den aromatischen Kern wurden drei Reaktionsmechanismen interpretiert, zwischen denen bisher nicht eindeutig entschieden werden konnte[18]). Einerseits wurde eine reine intramolekulare Verschiebung der Acylreste angenommen[19]), für die D. Kästner[20]) vor allem auf Grund der Feststellung eines monomolekularen Verlaufs bei Anwendung von Bortrifluorid-Essigsäure als Katalysator weitere Beweise zu erbringen glaubt. Andrerseits konnte der Mechanismus der gegenseitigen Acylierung zweier Phenolester-Moleküle[21]) in letzter Zeit weiter erhärtet werden, da nicht nur bei Anwendung von P_2O_5[22]), sondern auch von $AlCl_3$[23]) die entsprechenden, als Zwischenprodukte zu betrachtenden p-Acyl-phenylester $RCO \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot COR$ gefaßt werden konnten. Als dritte Möglichkeit wurde die Ablösung des Acylrestes als Säurechlorid und anschließende Kondensation nach Art der Friedel-Crafts-Reaktion vertreten[24]); tatsächlich konnte E. H. Cox[25]) aus Trichlorphenol-acetat, bei dem die Friessche Verschiebung unmöglich ist, Acetylchlorid erhalten.

Auf Grund der selbst beobachteten, unter dem Einfluß von Salzen tertiärer organischer Basen verlaufenden Modifikation der Friesschen Verschiebung sowie der Ergebnisse der in vorliegender Arbeit ebenfalls berichteten Einwirkung von Salzen primärer und sekundärer Basen auf Phenolester kann nun ein Schema für den Ablauf der genannten Reaktion aufgestellt werden, das allen experimentellen Feststellungen gerecht wird.

Demnach verläuft die Friessche Verschiebung — ähnlich wie oben für die Reaktionsweise der Phenolester mit Aminsalzen be-

---

[17]) E. Samén, Ark. Kemi **3**, 303 (1951); Chem. Zbl. **1953**, 510. Vgl. hierzu auch E. Tommilla und M. Lindholm, Acta chem. Scand. **5**, 647 (1951).

[18]) Vgl. z. B. A. H. Blatt, Organic Reactions I., 4. Aufl., S. 343, J. Wiley & Sons, New York 1947.

[19]) Vgl. E. Müller, Neuere Anschauungen der organ. Chemie, S. 337, Springer, Berlin 1940.

[20]) Angew. Chemie **54**, 297 (1941).

[21]) Vgl. W. Hückel, l. c., S. 208ff.

[22]) A. Schönberg u. A. Mustafa, J. chem. Soc. [London] **1943**, 79.

[23]) C. R. Hauser u. E. H. Man, J. org. Chemistry **17**, 390 (1952).

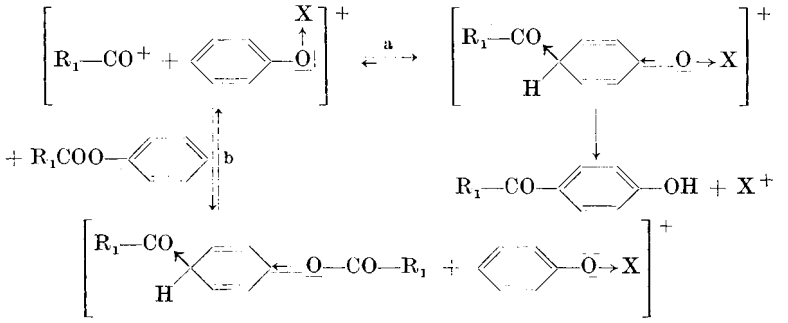
[24]) Vgl. G. Kränzlein, Aluminiumchlorid in der organ. Chemie, 3. Aufl., S. 136, 1939.

[25]) J. Amer. chem. Soc. **52**, 352 (1930).

schrieben — nach Anlagerung eines Kations oder einer Ansolvosäure (in der Formel durch X^+ gekennzeichnet) primär unter Abspaltung des Acylrestes als Krypto-Kation.

Wiederum bestehen im Falle von Carbonsäureestern für die Anlagerung die beiden bereits in Kap. V genannten Möglichkeiten. In nachstehenden Formeln ist die gleiche Darstellungsweise verwendet worden wie oben; eine eindeutige Entscheidung zwischen beiden Theorien ist durch die vorliegenden Untersuchungen nicht möglich, doch erscheint die Anlagerung am Brückensauerstoff zwangloser.

Im weiteren Verlauf der Reaktion kann dann Eintritt des Acylkrypto-kations in den ehemals eigenen aromatischen Kern stattfinden (a), oder aber es reagiert dieses Kation mit einem im Reaktionsknäuel räumlich günstiger gelagerten oder sonst irgendwie begünstigten anderen Phenolester-Molekül zu dem Acylphenylester (b). Schließlich kann dieser Acyl-phenylester in gleicher Weise seinen Acylrest abgeben.



Es findet also anscheinend keine reine innermolekulare Verschiebung statt, sondern — je nach den Bedingungen im Reaktionsknäuel — lediglich eine innerhalb desselben verlaufende Kondensation des Acyl-kations mit dem ehemals eigenen oder auch einem fremden Kern. Das Auftreten und die Wirkungsweise eines solchen Acylkations wird durch die selbst beobachteten Unterschiede in der Reaktionsweise von Salzen primärer und sekundärer Basen einerseits und tertiärer Basen andrerseits unterstrichen.

Eine solche Annahme des Reaktionsverlaufs erklärt sowohl den kreuzweisen Austausch von Acylresten bei Reaktion von Mischungen zweier verschiedener Ester[24]) als auch die von Kästner[20]) festgestellte monomolekulare Reaktion, da der zeitbestimmende Vorgang sicher der in Stufe II erfolgende Zerfall des Komplexes in das Acyl-Kation und den Phenol-Komplex sein wird.

Die in speziellen Fällen beobachtete Säurechlorid-Bildung[25]) entspricht wiederum vollkommen der bei den Alkohol-Derivaten festgestellten Alkylchlorid-Abscheidung und ist somit in beiden Fällen

als erzwungene Ausweichreaktion zu werten, die bei Abwesenheit alkylier- bzw. acylierbarer Substanzen eintritt[19]).

Durch diesen Mechanismus werden alle Widersprüche der verschiedenen experimentellen Arbeiten beseitigt und die drei unterschiedlichen Theorien auf eine gemeinsame Basis gebracht. Die Friessche Verschiebung dürfte demnach — dem Schema der Friedel-Crafts-Reaktion nicht sehr unähnlich — sowohl unter Selbstacylierung eines Estermoleküls (intramolekularer Verschiebung) als auch unter gegenseitiger Acylierung zweier solcher Moleküle verlaufen, wobei die zeitbestimmende Stufe pseudomonomolekular anzunehmen ist.

Beschreibung der Versuche[26])

I. Aminsalze und Carbonsäureester des Phenols

Phenylacetat und Anilin-HCl

3,4 g Phenylacetat und 6,5 g Anilin-HCl wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Min. im Ölbad von 200° erhitzt, wobei lebhafte HCl-Entwicklung eintrat. Die nach dem Erkalten dunkle, feste Masse wurde mit Wasser versetzt, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben 2,7 g Acetanilid vom Schmp. 114° (80% d. Th.).

Bei Anwesenheit von 2 ccm Wasser war obiger Ansatz nach 5-stündigem Erhitzen auf 120—135° quantitativ verseift, so daß neben dem eingesetzten Anilin nur Phenol und Essigsäure gefaßt werden konnten.

Phenylacetat und Triäthylamin-HCl

3,4 g Phenylacetat und 7,0 g gut getrocknetes Triäthylamin-HCl wurden 13 Stunden im Rohr auf 260° erhitzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus dem alkalischen Auszug konnten durch Ansäuern und Ausäthern 1,5 g einer braunen Flüssigkeit gewonnen werden, die neben Phenol auch o-Oxy-acetophenon enthielt (Phenylhydrazon Schmp. 106—107°; Semicarbazon Schmp. 210°).

Bei Verwendung von nicht getrocknetem Triäthylamin-salz trat bei 5-stünd. Erhitzen auf 200° vollständige Verseifung ein. Das diesfalls erhaltene Phenol wog 2,0 g (85,2% d. Th.); ein Phenylhydrazon oder Semicarbazon konnte nicht gefällt werden.

II. Aminsalze und Carbonsäureester von Alkoholen

n-Butylacetat. 11,6 g n-Butylacetat und 19,5 g Anilin-HCl wurden 5 Stunden im Rohr auf 200° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurden 1,5 g n-Butylchlorid (16,3%), 10,6 g N-n-Butylanilin (71,2%; p-Toluolsulfonylderivat Schmp. 53—54°) und 0,7 g restliches Butylacetat (6%) erhalten. Durch Reaktion der gebildeten Essigsäure mit dem Anilinsalz waren weiterhin 1,7 g Acetanilid gebildet worden, Schmp. 114°.

[26]) Sämtliche Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler durchgeführt. Alle Prozentangaben beziehen sich, so nicht anders vermerkt, auf eingesetzte Estermengen.

Cyclohexyl-acetat. 14,2 g Cyclohexyl-acetat und 19,5 g Anilin-HCl wurden 7 Stunden im Rohr auf 200° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde einerseits ein Gemisch von Cyclohexen, Cyclohexyl-chlorid und Acetat erhalten, das durch Feinfraktionierung mit einer Drehbandkolonne (Fa. W. Feddeler-Essen; 12 theor. Böden) und anschließende Re-Destillation in 2,3 g Cyclohexen (Sdp. 82°/751; n_D^{20}: 1,4456; 28,1% d. Th.), 3,2 g Cyclohexyl-chlorid (Sdp. 140 bis 141°/751; n_D^{20}: 1,4658; 17,2% d. Th.) und 0,6 g Cyclohexyl-acetat (4,2%) zerlegt werden konnte. Aus der salzsauren wäßrigen Phase wurden nach alkalischer Wasserdampf-Destillation neben dem rückgewonnenen Anilin 7,4 g N-Cyclohexyl-anilin (42,3% d. Th.; Benzol-sulfonyl-Derivat Schmp. 147°) und aus dem Dest.-Rückstand 1,0 g Acetanilid, Schmp. 114°, isoliert.

Benzylbenzoat. 10,6 g Benzylbenzoat und 13,0 g Anilin-HCl wurden $1^1/_2$ Stdn. im Ölbad von 200° erhitzt. Erhalten wurden 2,8 g Benzylchlorid (44,2% d. Th.), 4,2 g N-Benzyl-anilin (45,8% d. Th.; Benzol-sulfonyl-Derivat, Schmp. 119°), 4,4 g Benzoesäure (72,2% d. Th.; Schmp. 121° im geschl. Rohr) und 2,3 g Benzanilid (23,3% d. Th.; Schmp. 161°).

Di-n-butyl-phthalat. 14 g Di-n-butyl-phthalat und 13 g Anilin-HCl wurden in einer Destillationsapparatur 5 Stunden auf 200° erhitzt. Das Destillat enthielt 5,7 g n-Butyl-chlorid (61,9% d. Th.; Sdp. 77—78°/753; n_D^{20}: 1,4021). Weiter wurden 2,9 g N-n-Butyl-anilin (19,5% d. Th.; p-Toluolsulfonyl-Derivat, Schmp. 53—54°) und 11 g Phthalanil (98,6% d. Th., Schmp. 208°) erhalten.

Diäthyl-malonat. 16 g Diäthyl-malonat und 26 g Anilin-HCl wurden wie vorstehend 3 Stunden im Ölbad von 190° erhitzt und das entweichende Äthylchlorid in einer Kühlfalle bei —70° weitgehend kondensiert: 7,7 g (60,1% d. Th.). In einer wassergekühlten Vorlage wurden 9 g einer Flüssigkeit erhalten, in der neben viel Chlorwasserstoff Essigsäure und Äthylacetat nachgewiesen werden konnten. Aus dem Rückstand der Reaktion wurden 13,3 g Malonsäure-dianilid (Schmp. 229—230°, aus Alkohol; 52,4% d. Th.), 0,55 g Acetanilid (Schmp. 114°) und schließlich 1,4 g N-Äthylanilin (p-Toluolsulfonyl-Derivat, Schmp. 87—88°) gewonnen.

4 g Diäthyl-malonat und 8 g reines N-Äthyl-anilin-HCl wurden wie im vorstehenden Versuch 3 Stunden im Ölbad von 220° erhitzt. Als Destillate wurden 1,8 g Äthylchlorid (55,8% d. Th.) und 2,4 g eines stark chlorwasserstoffhaltigen Gemisches von Essigsäure und Äthylacetat erhalten. Aus den 6,8 g flüssigen Rückstandes wurden nach einiger Zeit auskristallisierte Anteile abgetrennt und nach Umkristallisation aus Alkohol durch den Schmp. 229—230° als Malonsäure-dianilid identifiziert. Der Mischschmp. mit einem Präparat anderer Herkunft ergab keine Depression.

Nach diesem Ergebnis wurden die 6,8 g Anilide durch 11-stündiges Kochen mit konz. Salzsäure verseift, die Aniline isoliert, in die p-Toluol-sulfonyl-Derivate übergeführt und nach den Angaben von D. Klamann und Mtb.[27]) getrennt. Etwa 10% der Sulfanilide bestanden aus p-Toluolsulfanilid, Schmp. 103°. Der Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 103° gab keine Depression.

Benzoesäure. 3,05 g Benzoesäure und 6,5 g Anilin-HCl wurden 4 Stunden im Ölbad von 200° erhitzt, wobei lebhafte HCl-Entwicklung eintrat. Nach Lösen des überschüssigen Anilinsalzes in verd. Salzsäure wurde das gebildete Benzanilid

[27]) D. Klamann, G. Hofbauer u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 874, 877 (1952).

abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 3,6 g, Schmp. 161°; 73,1% d. Th.; 26,2% der Benzoesäure und 60% des Anilins wurden wiedergewonnen.

Amylacetat in Eisessiglösung. 13 g Amylacetat, 15 g Anilin-HCl und 25 ccm Eisessig wurden 16 Stunden am Rückflußkühler gekocht. 12,4 g Amylacetat wurden unverändert wiedergewonnen. Aus der Essigsäure und dem Anilinsalz hatten sich 4,7 g Acetanilid gebildet, Schmp. 114°.

n-Octylalkohol. 6,5 g n-Octylalkohol und 13 g Anilin-HCl wurden 5 Stunden im Ölbad von 200° auf 175° erhitzt und nach Erkalten wie üblich aufgearbeitet. Neben 1,2 g n-Octylchlorid (16,2% d. Th.; Sdp. 78—79°/16; n_D^{20}: 1,4318) wurden 0,8 g Octen-(1) (14,2% d. Th., Sdp. 121—124°/755; n_D^{20}: 1,4130) erhalten, während aus dem Anilingemisch 4,7 g N-n-Octylanilin (45,8% d. Th.; p-Toluolsulfonylverbindung, Schmp. 42,5°) isoliert wurden.

III. Aminsalze und Sulfosäureester des Phenols

Phenyl-p-toluolsulfonat und Anilin-HCl

12,5 g Phenyl-p-toluolsulfonat und 13 g Anilin-HCl wurden wie üblich 5 Stunden auf 200° erhitzt, nach dem Erkalten mit verd. Salzsäure aufgekocht, kalt filtriert und der Rückstand mit 10-proc. Natronlauge vom gebildeten p-Toluolsulfanilid befreit, das durch Fällen mit Salzsäure in Substanz gewonnen wurde. Schmp. 103° (aus Benzol, Mischschmp.) 0,92 g (7,5% d. Th.). 11,3 g Ester (90,5%) wurden wiedergewonnen, Schmp. 96° (aus Alkohol).

3,1 g Phenyl-p-toluolsulfonat und 6,5 g Anilin-HCl wurden mit 2 ccm Wasser versetzt und wie das Phenylacetat 5 Stunden auf 120—135° erhitzt. 99,8% des Esters wurden unverändert wiedergewonnen.

Phenyl-p-toluolsulfonat und Anilin

12,5 g Phenyl-p-toluolsulfonat und 9,3 g Anilin wurden 6 Stunden auf 190° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 12,4 g des Esters (99,2%) unverändert wiedergewonnen, Schmp. 96° (aus Alkohol). Sulfanilid hatte sich nicht gebildet.

Phenyl-äthyl-sulfonat. 13 g Äthyl-sulfochlorid (dargestellt nach D. Klamann und F. Drahowzal[28]) und 9,4 g Phenol wurden in 20 ccm Aceton gelöst, bei 15° unter Rühren innerhalb einer Stunde mit 20 ccm 25-proc. Natronlauge versetzt und nach Zusatz weiterer 10 ccm Lauge noch 1 Stunde bei 13° gerührt. Nach Aufnehmen in Äther, Waschen mit verd. Lauge und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Äthers wurden 17,3 g Phenyl-äthyl-sulfonat (93% d. Th.) mit der Refraktion n_D^{20}: 1,5122 erhalten.

$C_8H_{10}O_3S$ (186,2) Ber. S 17,22 Gef. S 17,30

3,75 g Phenyl-äthyl-sulfonat und 6,5 g Anilin-HCl wurden 5 Stunden im Ölbad von 200° erhitzt. Neben 3,3 g restierendem Ester konnten 0,16 g Äthylsulfosäure-anilid gewonnen werden; Schmp. 57—58° (aus wäßrigem Alkohol).

IV. Aminsalze und Sulfosäureester von Alkoholen

Es wurden jeweils die in Tab. 1 angegebenen Mengen p-Toluolsulfosäureester und Aminsalz gemischt und in einer Destillationsapparatur erhitzt. Das gebildete Alkylchlorid destillierte während der Reaktion ab und wurde in einer Vorlage aufgefangen. Der n-Octyl-ester wurde in Chloroformlösung durch Kochen am Rückflußkühler umgesetzt.

---

[28]) Mh. Chem. **83**, 463 (1952).

Tab. 1
Umsetzungen von p-Toluolsulfosäureestern mit Aminhydrohalogeniden

p-Toluolsulfonat	Mol	Aminsalz	Mol	Min.	Temp.	n-Alkylhalogenid	% d. Th.[26])
Äthyl	0,05	NH_4Br[29])	0,1	70	112–117	Äthylbromid	51,8
n-Butyl	0,1	Anilin-HCl	0,2	30	170	n-Butylchlorid	86,0
n-Butyl	0,05	NH_4Cl	0,15	45	180–190	n-Butylchlorid	13,0
n-Hexyl	0,05	Dimethylamin-HCl	0,1	60	180	n-Hexylchlorid	91,6
n-Octyl	0,05	Diäthylamin-HCl	0,1	300	72[30])	n-Octylchlorid	90,8

2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat und Anilin-chlorhydrat

13,6 g 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat und 10,4 g Anilin-HCl wurden $1^1/_2$ Stunden auf 170° erhitzt und nach dem Erkalten in Chloroform gelöst. Nach dem Ausschütteln mit Salzsäure und Natronlauge wurde die Chloroformlösung mit Bleicherde von verharzten Anteilen befreit, eingeengt und so 1,2 g 2,4-Dinitro-diphenylamin gewonnen (11,6% d. Th.; Schmp. 156—157°; rotgelbe Nadeln aus Alkohol).

Der alkalische Auszug lieferte beim Ansäuern 12,9 g, deren ätherische Lösung zuerst mit Sodalösung und dann mit NaOH behandelt wurde. Aus dem Sodaauszug konnten durch Ansäuern mit HCl 5,66 g 2,4-Dinitrophenol erhalten werden (77% d. Th., Schmp. 113,5°). Der Laugenauszug lieferte bei gleicher Behandlung 6,92 g p-Toluolsulfanilid (70% d. Th., Schmp. 103°). Die ätherische Lösung enthielt nur mehr 0,3 g Harze.

[29]) Unter Zusatz von 4 ccm Wasser.

[30]) Reaktion in 35 ccm Chloroform bei Siedetemperatur.

(Abgeschlossen am 26. September 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. – Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. – Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

583. Band

Mitteilungen aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität
(Eingelaufen am 23. Juni 1953)

Untersuchungen über Polyfructosane XXXIV[1]): Über das Poain P

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Luis Gassmann*

(Mit 5 Figuren im Text)

Das Wiesenrispengras, Poa pratensis, in angelsächsischen Ländern Kentucky blue grass genannt, ist eine der wichtigsten Grasarten. In Deutschland wird es in seinem Anteil von 13,8% der Weideflächen nur vom Weidelgras, Lolium perenne, übertroffen, in der Besetzung aller Grünlandflächen steht es mit 6% an dritter Stelle[2]). Die in ihm gebildeten löslichen Kohlenhydrate waren bisher nicht bekannt.

Wir haben eine Reinkultur dieser Grasart am 28. Mai 1951 geschnitten und sogleich mit kochendem 75-proc. Äthanol extrahiert. Wir erhielten insgesamt 5,3% des Trockengewichtes an löslichen Kohlenhydraten. Da die höchstmolekulare Komponente des Gemisches ähnlich wie das Phlein in Wasser verhältnismäßig wenig löslich ist, konnte sie unschwer von den leichter löslichen Begleitkohlenhydraten abgetrennt werden. Eine Fraktionierung der Acetylverbindung durch Gegenstromverteilung war nicht durchführbar, weil kein hierfür geeignetes Lösungsmittelpaar gefunden wurde. Aber durch fraktionierte Fällung der Chloroformlösungen der Acetylverbindung mit Äthanol bis zur Drehungsgleichheit von

[1]) XXXIII. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **578**, 213 (1952).
[2]) E. Klapp, Wiesen und Weiden, S. 142, Berlin 1938.

Hauptmenge und Mutterlauge ließ sich die Reinigung leicht erreichen. Durch anschließende fraktionierte Äthanolfällung der wässerigen Lösungen des entacetylierten Polysaccharids konnte sie vervollständigt werden.

Die Drehung des reinen Polysaccharids beträgt: $[\alpha]_D^{20} = -48{,}2^0$ (Wasser, c = 1), diejenige seiner Acetylverbindung $[\alpha]_D^{20} = +21{,}5^0$ (Chloroform, c = 1).

Aus diesen Werten geht hervor, daß es nicht mit dem von S. W. Challinor, W. N. Haworth und E. L. Hirst[3]) aus dem gemeinen Rispengras, Poa trivialis, isolierten Polysaccharid identisch ist. Denn für diese Verbindung wurde eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -41^0$, für ihre Acetylverbindung eine solche von $[\alpha]_D^{20} = +23{,}0^0$ gefunden. Um die beiden so aus Poaarten erhaltenen Polysaccharide zu unterscheiden, schlagen wir vor, das in der Poa pratensis gebildete als Poain P, das aus Poa trivialis als Poain T zu benennen.

Das Poain P reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Die Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen beträgt ähnlich wie beim Phlein und Loliin nach dem Reduktionswert 235 Min., nach der Drehungsänderung 350 Min. Sie gestattet daher keine sichere Unterscheidung. Ein deutlicher Unterschied tritt dagegen bei der Hydrolyse durch Invertin unter den gleichen Bedingungen auf, wie sie erstmalig von H. H. Schlubach und K. Holzer[4]) angewandt wurden. Wie aus dem folgenden Bilde 1 zu ersehen ist, liegt die Halbumsatzzeit mit 760 Minuten zwischen derjenigen des Phleins mit 990 und des Loliins mit 530 Min.

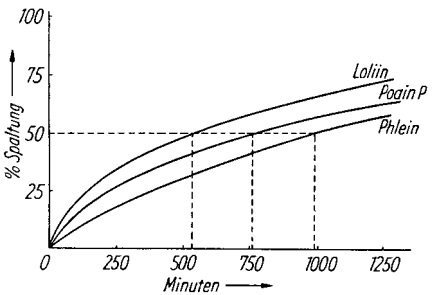


Fig. 1. Invertinspaltung

Wie beim Phlein und Loliin läßt sich der verschiedene Mechanismus, nach dem die Säure- und die Invertinspaltung erfolgen, papierchromatographisch leicht erkennen. Bei der Säurehydrolyse (Fig. 2) findet danach zunächst eine Aufsplitterung in größere Bruchstücke statt, und es werden erst nach 180 Min. größere Mengen von Fructose freigelegt. Bei der Invertinspaltung (Fig. 3) dagegen werden nur Fructosereste an den Enden der Molekel abgespalten. Ein Vergleich

[3]) J. chem. Soc. [London] **1934**, 1560.
[4]) Liebigs Ann. Chem. **578**, 213 (1952).

des Verlaufs der Säurehydrolyse nach dem Reduktionswert (I), der Drehung (II) und der Invertinspaltung (III) (Fig. 4) läßt diesen Unterschied deutlich hervortreten.

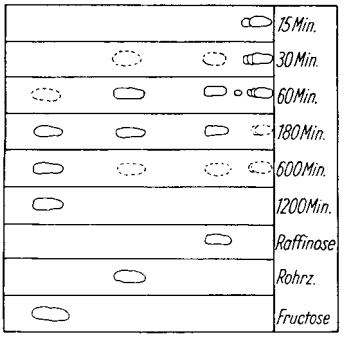


Fig. 2

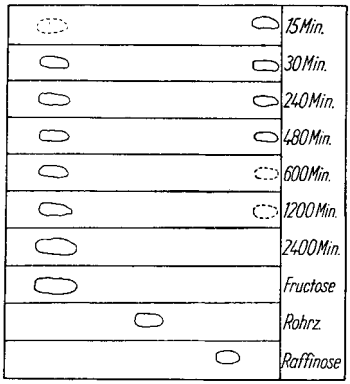


Fig. 3

Da die nach (II) anfangs gebildeten größeren Spaltstücke eine positivere Drehung haben als das Poain, heben sie die negativere Drehung geringer Mengen freigelegter Fructose zunächst auf. Die Drehung bleibt daher eine kurze Anlaufszeit konstant und fällt erst später ab. Bei (III) fällt diese die Drehung beeinflussende Bildung größerer Spaltstücke fort, sie wird daher wesentlich durch das Verhältnis von unverändertem Poain und freigelegter Fructose bestimmt.

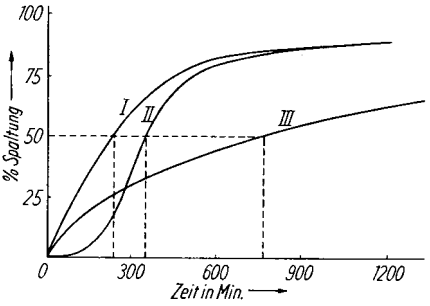


Fig. 4

Nach einer Säurehydrolyse von 500 Min. konnte noch kein Aldosewert nach Auerbach-Bodländer festgestellt werden, erst nach 1200 Min. erreichte er 0,6%. Glucose konnte im Hydrolysat papierchromatographisch nicht nachgewiesen werden. Das Poain P ist daher ein reines Polyfructosan.

Die osmometrisch im Apparat von H. Zimm und I. Myerson[5]) gemessene Teilchengröße wurde zu 47 Fructoseeinheiten gefunden. Der Wert steht mit dem Ergebnis der Bausteinanalyse in befriedigender Übereinstimmung. Ein kryoskopisch gemessener Wert der

[5]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 911 (1946).

Acetylverbindung in Bromoform von 17 Einheiten läßt sich mit diesem Befund nicht in Einklang bringen.

Die Bausteinanalyse wurde in der üblichen Weise nach der Methylierungsmethode durchgeführt. Die Drehung der Methylverbindung des Poain P betrug $[\alpha]_D^{20} = -57{,}0^0$ (Chloroform, c = 1). Die Spaltstücke ihrer Säurehydrolyse ergaben nach der Trennung an einer Silicagelsäule: 38,5 mg Tetramethyl-fructose; 1399,8 mg Trimethyl-fructose; 32,3 mg Dimethyl-fructose. Umgerechnet auf Fructose ergibt sich ein Verhältnis von 1:38,7:1,05 oder abgerundet 1:39:1. Als Spaltstücke wurden die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose, die 1,3,4-Trimethyl-fructose und wahrscheinlich die 3,4-Dimethyl-fructose identifiziert. Das Poain P gehört also wie die bisher untersuchten Gras-Polyfructosane und wie nach der positiven Drehung seiner Acetylverbindung zu erwarten war, dem Phlein-typ an.

Für das Loliin und Phlein ist eine offene Kettenstruktur angenommen worden. Da es den gleichen Bau aufweist wie diese beiden Verbindungen und sich von ihnen nur dadurch unterscheidet, daß seine Teilchengröße zwischen beiden liegt, wird dasselbe für das Poain P angenommen. Wenn diese auch nicht die gleiche Länge erreichen wie sie z. B. für die Cellulose gefunden worden ist, so sollte sich doch eine derartige Struktur bei der Messung der Viscositäten zu erkennen geben. Das ist in der Tat der Fall. Um von den gefundenen Relativwerten zu absoluten zu gelangen, haben wir den osmometrisch gefundenen Wert von 56 Fructoseeinheiten für das Phlein unseren Berechnungen zugrunde gelegt, weil wir wegen des verhältnismäßig hohen Molekulargewichtes dieser Verbindung die Wahrscheinlichkeit von Meßfehlern, welche durch unvollständige Halbdurchlässigkeit der Membrane entstehen können, für die geringste halten. Für die Staudingersche Gleichung ergibt sich so eine K_m-Konstante von $3{,}7 \cdot 10^{-4}$, welche von derjenigen für Cellulose von $5{,}0 \cdot 10^{-4}$ nicht allzuweit unterschieden ist.

Aus den gefundenen Viskositätszahlen für:

Loliin 0,0090; Poain P 0,0143; Phlein 0,0210

errechnet sich ein Verhältnis der Teilchengrößen von Loliin 24, Poain P 39 und Phlein 56 Fructose-Einheiten. Wie ersichtlich, stimmt der für das Poin P errechnete Wert mit dem bei der Bausteinanalyse gefundenen von 41 Einheiten befriedigend überein. Die Ergebnisse der Viscositätsmessungen sprechen also ebenfalls dafür, daß die Gras-polyfructosane kettenförmig gebaut sind und hierin im Gegensatz zu den stark verzweigten, ringförmig gebauten Polyfructosanen der Getreidearten[6]) stehen.

[6]) Experientia [Basel], im Druck.

Für den Nachweis von Faserstrukturen haben sich die Röntgeninterferenzen als wertvoll erwiesen. Wegen der angenommenen Kettenstruktur erschien daher eine orientierende Anwendung dieser Methode auch auf die Gras-Polyfructosane angebracht. Allerdings waren wegen der verhältnismäßig kurzen Ketten ausgesprochene Faserdiagramme nicht zu erwarten. Röntgenographische Untersuchungen an Polyfructosanen sind bisher nur von J. R. Katz[7]) am Inulin und Triticin durchgeführt. Die Diagramme von Phlein, Poain P und Loliin zeigen eine gewisse Ordnung im Feinbau (siehe Fig. 5, Poain P). Da die Netzebenen-Abstände bei allen drei Verbindungen die gleichen Werte haben, kann geschlossen werden, daß sie gleichen Aufbau und gleiche Symmetrieverhältnisse haben.

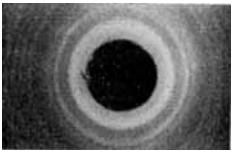


Fig. 5

Beschreibung der Versuche

Gewinnung und Reinigung des Poains P

54 kg Wiesensripengras wurden am 28. Mai 1951 geschnitten, gehäckselt und 30 Min. mit 75-proc. Äthanol ausgekocht. Die Extrakte wurden i. V. eingeengt und unter Toluolzusatz keimfrei gehalten. Eine getrocknete Probe ergab einen Stickstoffgehalt von 1,27%. Es wurde in der üblichen Weise mit basischem Bleiacetat enteiweißt. Nach dem Trocknen wurden 340 g entsprechend 0,6% des Frischgewichtes oder 2,4% des Trockengewichtes von 23,1% und der Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (Wasser, c = 1) erhalten. Der Reduktionswert nach Bertrand betrug 2,3%, der Stickstoffgehalt war auf 0,28% gesunken, der Aschegehalt betrug 8,3%.

Da das Poain in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist, wurde kurz auf 70° erwärmt, nach erreichter Lösung sogleich abgekühlt und mit Äthanol gefällt. Bereits nach dreimaliger Wiederholung der Ausfällung war die Drehung auf $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ (Wasser, c = 1), der Stickstoffgehalt auf 0,04%, der Aschegehalt auf 0,03% gesunken.

Acetyl-poain

Da das Poain P in Pyridin recht schwer löslich ist, wurde das folgende Verfahren als das geeigneteste erprobt, um die Acetylierung mit einem möglichst geringen Verlust durchführen zu können. 10 g vorgereinigtes Poain P wurden unter Erwärmen in 60 ccm Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurden 100 ccm Pyridin hinzugefügt. Zur Entfernung eines Teiles des Wassers wurde i. V. bei 40° auf das halbe Volumen eingeengt. Der Vorgang wurde wiederholt. Nach Zugabe einer dritten Menge von 100 ccm Pyridin blieb das Poain in Lösung. Im Verlaufe von 5 Stunden wurden bei 20° 100 ccm Essigsäureanhydrid und innerhalb weiterer 2 Stunden noch einmal 100 ccm zugetropft. Nach 12-stünd. Rühren wurden in 2 l Eiswasser eingegossen. Der entstandene körnige Niederschlag wurde i. V. über Kaliumhydroxyd getrocknet. Die Ausbeuten betrugen im Mittel 88,9% d. Th. Nach einmaliger Nachacetylierung wurde ein Acetylgehalt von 44,4% (ber. 44,6%) erreicht. Die Acetylverbindung erreichte nach

[7]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **50**, 102 (1931); **58**, 493 (1939).

9 Umfällungen ihrer Chloroformlösungen mit Äthanol bei $[\alpha]_D^{20} = +21{,}5^0$ (Chloroform, c = 1) Drehungsgleichheit von Hauptmenge und Mutterlauge.

Poain P

Das nach Zemplén entacetylierte und mit Duolit S 30 entfärbte Polysaccharid wurde aus wässeriger Lösung mit Äthanol gefällt. Die Fällung drehte $[\alpha]_D^{20} = -48{,}2^0$, die Mutterlauge $[\alpha]_D^{20} = -48{,}0^0$.

Halbumsatzzeit der Säurespaltung unter Normalbedingungen

Min.	120	180	240	300	600
mg Cu	47,7	66,1	83,7	98,0	129,7
%Spaltung	29,2	41,0	51,8	61,0	81,3

Drehungsänderung bei der Säurehydrolyse

Min.	15	30	60	120	250	320	450	1200
$[\alpha]_D^{20}$	–48,3	–48,4	–48,4	–49,3	–59,0	–70,1	–86,0	–96,0
%Spaltung	0,6	0,7	0,7	2,2	20,1	40,0	69,2	87,1

Invertinspaltung unter Normalbedingungen

a) Nach dem Reduktionswert

Min.	120	360	615	1230
mg Cu	18,4	49,5	70,6	101,6
%Spaltung	11,5	31,2	44,0	63,1

b) Nach der Drehungsänderung

Min.	0	30	200	360	480	840	1340	1550	2640
$[\alpha]_D^{20}$	–48,2	–50,6	–59,1	–65,9	–69,5	–77,1	–82,6	–83,6	–92,4
%Spaltung	0	4,5	20,0	32,3	39,2	53,1	63,4	65,2	81,1

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden in der von H. Zimm und I. Myerson[5]) angegebenen Apparatur mit Ultracella-Filter Allerfeinst Nr. 2000 der Membranfiltergesellschaft in Göttingen bei 20° durchgeführt. Das Gleichgewicht stellte sich nach etwa vier Stunden ein, die Ablesung erfolgte nach zwölf Stunden.

c (g/L)	Steighöhe	p	p/c
7,544	18,8	18,2	2,41
3,772	10,9	10,6	2,83
2,515	7,7	7,5	3,01
1,886	6,1	5,9	3,11

Die Extrapolation gegen die Konz. 0 ergibt ein p/c von 3,21. Daraus errechnete sich ein Molekulargewicht von 7500 entsprechend 47 Fructoseeinheiten.

Viscositätsmessungen

Bei der Dimensionierung des Kapillarviscosimeters nach Ostwald wurde darauf geachtet, daß der „Hagenbach-Fehler" dadurch unter 1% gehalten wurde, daß das Geschwindigkeitsgefälle unter 1000 sec^{-1} sank, indem der Quotient $\frac{\text{Ausflußvolumen}}{\text{Durchlaufzeit}}$ sich zwischen $^1/_{200}$ und $^1/_{100}$ hielt.

c = Konz in g/l; s = Dichte; t = Durchlaufszeit.

c	s	t	$\eta_{rel.}$	$\eta_{spez.}$	Z_η
4,25	1,0022	143,0	1,0634	0,0634	0,0149
8,12	1,0035	149,2	1,1136	0,1136	0,0140
10,26	1,0048	153,0	1,1434	0,1434	0,0140
13,35	1,0054	159,6	1,1934	0,1934	0,0145
18,57	1,0081	167,8	1,2580	0,2580	0,0139
				Mittel	0,0143

Vergleichsweise wurden auch die Viscositätszahlen von Phlein, Loliin und Festucin R (vgl. die folgende Arbeit) bestimmt:

Phlein

c	s	t	$\eta_{rel.}$	$\eta_{spez.}$	Z_η
3,15	1,0029	142,3	1,0661	0,0661	0,0210
7,69	1,0038	155,8	1,1631	0,1631	0,0212
12,54	1,0056	169,2	1,2652	0,2652	0,0208
14,86	1,0064	173,7	1,2999	0,2999	0,0212
19,99	1,0098	188,8	1,4180	0,4180	0,0210
				Mittel	0,0210

Loliin

c	s	t	$\eta_{rel.}$	$\eta_{spez.}$	Z_η
4,63	1,0027	139,5	1,0403	0,0403	0,0087
8,32	1,0039	143,6	1,0724	0,0724	0,0093
10,94	1,0054	147,0	1,0992	0,0992	0,0091
17,32	1,0070	154,6	1,1577	0,1577	0,0091
24,06	1,0105	161,3	1,2121	0,2121	0,0088
				Mittel	0,0090

Festucin R

c	s	t	$\eta_{rel.}$	$\eta_{spez.}$	Z_η
2,35	1,0018	136,2	1,0150	0,0150	0,0064
5,56	1,0022	138,8	1,0345	0,0345	0,0062
7,92	1,0030	141,1	1,0514	0,0514	0,0065
12,32	1,0038	144,0	1,0753	0,0753	0,0061
18,55	1,0074	148,0	1,1164	0,1164	0,0063
				Mittel	0,0063

Methyl-poain P

Die Acetylverbindung wurde in der üblichen Weise in Aceton suspendiert und mit Dimethylsulfat und Natronlauge methyliert. Nach einmaliger Nachmethylierung mit Silberoxyd und Jodmethyl erreichte sie einen Methoxylgehalt von 45,4%. Die durch alcoholische Oxalsäure erhaltenen Spaltstücke wurden nach der Methode von Schlubach und Heesch[8]) an einer Silicagel-Säule getrennt. Verhältnis wie oben angegeben.

[8]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +31{,}4^0$ (Wasser, c = 1); $+17{,}5^0$ Chloroform, c = 1); $n_D^{20} = 1{,}4517$; OCH_3: 52,1%; Aldosewert: 0,6%.

Trimethyl-fructose: F. P. + 75,0°; $[\alpha]_D^{20} = -56{,}5^0$ (Wasser, c = 1); $-25{,}0^0$ (Methanol, c = 1); OCH_3: 42,2%, Aldosewert: 0,08%.

Dimethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = -42{,}5^0$ (Wasser, c = 1); $-24{,}0^0$ (Methanol, c = 0,5); OCH_3: 29,1%.

Untersuchungen über Polyfructosane XXXV[1]): Über das Festucin R

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Klaus Holzer*

Obgleich der Rotschwingel, festuca rubra, 1935 6,4% der Flächen der deutschen Wiesen und Weiden bedeckte[2]) und damit nach Lolium perenne an zweiter Stelle unter den Grasarten stand, ist bisher über die in ihm gebildeten löslichen Kohlenhydrate nichts Näheres bekannt geworden.

Bei der Extraktion einer am 28. Mai 1951 geschnittenen Reinkultur des Grases mit 75-proc. Äthanol konnten wir 4,1% des Trockengewichtes an löslichen Kohlenhydraten erhalten. Eine papierchromatographische Prüfung des Rohmaterials ließ erkennen, daß in dem erhaltenen Gemisch von Kohlenhydraten der Anteil an niedermolekularen Begleitstoffen ein wesentlich höherer war als z. B. beim Lolium perenne. Die Herausarbeitung der am schwersten löslichen Komponente begegnete deshalb auch größeren Schwierigkeiten als bei der letztgenannten Grasart. Durch fraktionierte Fällungen der Chloroformlösungen der Acetylverbindung mit Petroläther konnten die leichter löslichen Begleitstoffe verhältnismäßig glatt abgetrennt werden. Nach erreichter Drehungsgleichheit zwischen der Hauptmenge und einer geringen Mutterlauge wurde entacetyliert und wurden die wässerigen Lösungen des Polysaccharids mit Äthanol fraktioniert. Nachdem auch hier Drehungsgleichheit erreicht war, betrug die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -34{,}5^0$ (Wasser, c = 1), diejenige der Acetylverbindung $+19{,}2^0$ (Chloroform, c = 1). Das nach Behandlung mit Duolit S 30 rein weiße Polysaccharid

[1]) XXXIV. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **583**, 81 (1953).

[2]) E. Klapp, Wiesen und Weiden, S. 142, Berlin 1938.

reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Ein Aldosewert war bei der Säurehydrolyse während der ersten fünf Stunden nicht festzustellen. Erst nach 24 Stunden erreichte er gegenüber einer gleichartig behandelten Fructoselösung einen Wert von 1,1%. Im Papierchromatogramm des Hydrolysates war nur ein äußerst schwacher Glucosefleck zu erkennen. Durch Vergleich mit den Flecken entsprechender Testlösungen konnte festgestellt werden, daß der Gehalt unter 0,5% lag. Er ist also viel zu klein, um in ein rationelles Verhältnis zur Gesamtmolekel etwa in Form einer Glucose-Endgruppe gesetzt werden zu können. Bei den ungünstigen Löslichkeitsverhältnissen der Festuca-Komponenten nehmen wir daher an, daß es sich um geringe Reste eines glucosehaltigen Begleitstoffes handelt. In seiner Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen von 138 Min. weicht das Polysaccharid von allen bisher untersuchten Polyfructosanen ab. Denn diese ist bei der Mehrzahl von ihnen nur wenig verschieden von um 230 Min. Beim β-Methyl-fructofuranosid wurde eine HUZ von 52,5 Min., beim α-Methyl-fructofuranosid sogar eine solche von nur 34 Min. gemessen[3]).

Dem verhältnismäßig niedrigen Molekulargewicht entsprechend, betrug die Halbumsatzzeit der Invertinspaltung unter den früher[4]) festgelegten Normalbedingungen nur 240 Min., der Zeitwert daher 480 Min. Ebenso wie beim Loliin und Phlein war der Verlauf der Spaltung nach dem Reduktionswert und nach der Drehung der gleiche, während bei der Säurespaltung der bekannte bedeutende Unterschied beobachtet wurde. Im Gegensatz zum Loliin und Phlein ließen sich aber bei der Invertinspaltung keine Zwischenprodukte des Abbaues fassen, es trat im Papierchromatogramm nur Fructose auf.

Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung der Acetylverbindung in Benzol ergab im Mittel eine Teilchengröße von 15 Fructoseeinheiten. Aus Viscositätsmessungen wurde in guter Übereinstimmung eine Größe von 17 Einheiten errechnet.

Die in der üblichen Weise erhaltene Methylverbindung drehte $[\alpha]_D^{20} = -46{,}4^0$ (Chloroform, c = 1). Nach der Hydrolyse und Trennung der Spaltstücke an einer Silicagel-Säule lieferte sie:

3,4-Dimethyl-fructose	88 mg
1,3,4-Trimethyl-fructose	1312 „
1,3,4,6-Tetramethyl-fructose	106 „

Auf Fructose umgerechnet entspricht dies einem Verhältnis von 1:14,2:1,06, abgerundet 1:14:1. In diesem Falle sind also nach der

[3]) H. H. Schlubach u. E. Bartels, Liebigs Ann. Chem. **541**, 79 (1939).
[4]) H. H. Schlubach u. K. Holzer, Liebigs Ann. Chem. **578**, 214 (1952).

kryoskopischen Methode (15), der viscosimetrischen (17) sowie nach der Bausteinanalyse (16) gut übereinstimmende Werte erhalten. Wie schon die positive Drehung der Acetylverbindung vermuten ließ, gehört das Polyfructosan dem Phlein-typ an. Da es mit keinem der bisher isolierten identisch ist, schlagen wir dafür den Namen Festucin R vor.

Wie aus der folgenden Übersicht hervorgeht, reiht sich das Festucin R zwanglos als das bisher niedrigste bekannte Glied den gleichartig gebauten, nur durch ihre Teilchengröße unterschiedenen Polyfructosanen aus Phleum pratense, Lolium perenne und Poa pratensis an.

	Phlein	Poain P	Loliin	Festucin R
$[\alpha]_D^{20}$	—50,0	—48,2	—47,7	—34,5
$[\alpha]_D^{20}$ Acetylverbindung	+20,7	+21,5	+20,7	+19,2
$[\alpha]_D^{20}$ Methylverbindung	—57,7	—57,0	—57,0	—46,4
Fructose-Einheiten	50	41	34	16
Komponentenverhältnis	1:48:1	1:39:1	1:32:1	1:14:1
Zeitwert der Invertinsp.	1980	1520	1060	480
Viscositätszahlen	0,0210	0,0143	0,0090	0,0063
Löslichkeit	wenig l.	löslich	löslich	l. löslich

Die am schwersten löslichen Komponenten in den vier untersuchten Grasarten liegen also in Gestalt einer polymerhomologen Reihe vor. Mit fallendem Molekulargewicht nehmen die Drehungswerte, die Zeitwerte der Invertinspaltung und die Viscositätszahlen regelmäßig ab, die Löslichkeiten zu. Wenn, was noch besonders geprüft wird, die Invertinspaltung und die Spaltung durch die Verdauungsenzyme, vor allen Dingen der nichtwiederkäuenden Haustiere, parallel laufen, sollte die Verdaulichkeit der Grasarten umgekehrt proportional der Molekulargröße der in ihnen enthaltenen Polyfructosane sein. Demnach sollte das Festucin R das leichtverdaulichste Grünfutter liefern. Umgekehrt sollte der beim Trocknen des geschnittenen Grases enzymatisch bedingte Abbau beim Wiesenlieschgras, Phleum pratense, am langsamsten fortschreiten, bei ihm also die Heuwerbung mit dem geringsten Verlust verbunden sein.

Das Festucin R reiht sich auch in die von H. H. Schlubach und Q. Ketu Sinh für die Phlein-Reihe aufgestellte Regel[5]) ein, nach der die Differenz zwischen der Drehung der freien Polyfructosane

[5]) Liebigs Ann. Chem. **544**, 114 (1940).

und derjenigen ihrer Acetylverbindungen um so größer ist, je höher das Molekulargewicht und je geringer die Verzweigung ist.

Wie ersichtlich, geben Messungen des Zeitwertes der Invertinspaltung sowie der Viscositätszahlen besonders empfindliche Hilfsmittel an die Hand, um feine Unterschiede unter den Polyfructosanen erkennen zu können.

	A—K	%Trimethylfructose	Zeitwert	Teilchen	Z_η
Phlein	71	96	1980	50	0,0210
Poain P	70	95	1520	40	0,0143
Loliin	68	93	1060	34	0,0090
Festucin R	54	87,5	480	16	0,0063

Beschreibung der Versuche

Gewinnung und Reinigung des Festucin R

65 kg Rotschwingel wurden am 28. Mai 1951 von einer Reinkultur geerntet, gehäckselt und mit 75-proc. Äthanol ausgekocht. Der im Schnellverdampfer eingeengte Extrakt hatte einen Eiweißgehalt von 7,75%. Die Hauptmenge des letzteren wurde in der üblichen Weise mit basischem Bleiacetat entfernt. Aus der weiter zum Syrup eingedickten Lösung wurden die Polyfructosane mit Äthanol gefällt. Trockensubstanz des frischen Grases 21,3%. Ausbeute 570 g = 0,9% des frischen Grases, 4,1% der Trockensubstanz.

$[\alpha]_D^{20} = -8°$ (Wasser, c = 1); Red.-Wert 4,8%: N = 0,6%.

150 g dieses Rohproduktes wurden in einer 70 cm hohen Säule von Duolit S 30 entfärbt und viermal aus wässeriger Lösung mit Äthanol ausgefällt.

$[\alpha]_D^{20} = -21{,}8°$ (Wasser, c = 1).

Acetyl-festucin R

60 g des vorgereinigten Festucins wurden mit 76% Ausbeute anacetyliert und einmal nachacetyliert. Nach 20 Umfällungen der Chloroformlösungen mit Petroläther waren die Drehungen der Hauptmenge der Fällung und der Mutterlauge gleich geworden.

$[\alpha]_D^{20} = +19{,}2°$ (Chloroform, c = 1).

Festucin R

Die nach Zemplén entacetylierte und mit Duolit S 30 entfärbte Verbindung wurde aus wässeriger Lösung mit Äthanol gefällt. Hauptmenge und Mutterlauge zeigten übereinstimmend: $[\alpha]_D^{20} = -34{,}5°$ (Wasser, c = 1). Sie reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Der Aldosewert nach Auerbach-Bodländer betrug nach:

Min.	300	1400
Festucin R	0	1,7
Fructose	0	0,6

Die Säurehydrolyse unter Normalbedingungen betrug nach:

Min.	60	120	180	240	300
mg Cu	49,5	75,2	100,0	118,0	129,0
%Spaltung	33,6	46,0	61,8	73,2	80,0

Halbumsatzzeit durch graphische Interpolation 138 Min.

Die Drehungen betrugen bei der Säurehydrolyse nach:

Min.	10	45	95	150	270	390	1330
$[\alpha]_D^{20}$	–35,5	–35,8	–39,0	–47,9	–64,2	–75,8	–85,5
%Spaltung	1,5	1,9	6,6	19,7	43,6	60,5	75,0

Invertinspaltung

0,8102 g Festucin R wurden in 5 ccm Wasser gelöst, 10 ccm Acetatpuffer (p_H 4,7) und 2 ccm Invertinkonzentrat „Merck" zugegeben, sofort auf 50 ccm aufgefüllt und bei 20° gehalten. An Proben von je 5 ccm wurden die Zunahme des Reduktionswertes nach Bertrand und die Änderung der Drehung bestimmt. Blindwerte des Invertins wurden berücksichtigt.

Min.	55	190	360	1330
mg Cu	37,0	72,9	95,5	109,0
%Spaltung	22,5	44,5	58,0	67,0

Drehungsverlauf nach

Min.	60	180	315	1320
$[\alpha]_D^{20}$	—44,8	—66,0	—75,5	—89,0
%Spaltung	15,2	46,4	60,3	80,0

Halbumsatzzeit 240 Min.; Zeitwert 480 Min.

Molekulargewichtsbestimmungen

a) kryoskopisch:

0,1526 g Acetylfestucin in 17,572 g Benzol: = 0,010°. M = 4420 entspr. 15 Fructose-Einheiten.

b) viscosimetrisch:

Z_η = 0,0063; $K_m = 3{,}7 \cdot 10^{-4}$; $P = Z_\eta/K_m$ = 17 F.-E.

Methyl-festucin R

Die Acetylverbindung wurde in der üblichen Weise mit Methylsulfat und Alkali methyliert. Eine einmalige Nachmethylierung mit Silberoxyd und Jodmethyl führte zu dem theoretischen Methoxylgehalt von 45,6%. $[\alpha]_D^{20}$ = —46,4° (Chloroform, c = 1). Nach der Spaltung mit alkoholischer Oxalsäure wurden die Spaltprodukte an einer Silicagel-Säule[6]) getrennt. Ihr Verhältnis war wie oben angegeben.

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20}$ = +30,8° (Wasser, c = 1), + 21,1° (Chloroform, c = 1); n_D = 1,4529; OCH_3 52,1%; Aldosewert 1,8%.

Trimethyl-fructose Schmp. 75°. Keine Depression mit 1,3,4-Trimethyl-fructose. $[\alpha]_D^{20}$ = —47,0°; nach 24 Stunden —51,0° (Wasser, c = 1); OCH_3 41,3%; Aldosewert 0,7%.

Dimethyl-fructose $[\alpha]_D^{20}$ = +23,0° (Chloroform, c = 1); n_D = 1,4861; OCH_3 29,1%; Aldosewert 1,5%.

[6]) H. H. Schlubach u. A. Heesch, Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).

Untersuchungen über Acetylene VIII[1]): Die Friedel-Craftssche Reaktion der Acetylene

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Volker Franzen*

Die Übertragung der Friedel-Craftsschen Reaktion auf Acetylenverbindungen, d. h., die Anlagerung von Halogenverbindungen an diese bei Gegenwart von Metallhalogeniden von der Art des Aluminiumchlorids, ist bisher nur von A. Cornillot und R. Alquier[2]), sowie von J. Nieuwland und Mitarbeitern[3]) versucht worden[3a]). Indem sie Acetylchlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid auf Acetylene einwirken ließen, erhielten sie Olefinketone. Über eine Addition von Halogenalkylen an Acetylenverbindungen ist aber bisher nichts bekannt geworden.

Versuchen in dieser Richtung stand wohl die Erfahrung entgegen, daß nach E. Baud und W. Hunter[4]) sowie R. Yohe[5]) Aluminiumchlorid bei höherer Temperatur stark polymerisierend wirkt. Die gleiche Beobachtung machten O. Cook und V. Chambers[6]) sowie J. Boeseken und A. Adler[7]), als sie versuchten, Benzol mit Acetylen bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zu kondensieren.

In der Tat ist es nicht möglich, eine weitgehende Polymerisation der Acetylenverbindung zu vermeiden und die Umsetzung in die gewünschte Richtung zu lenken, wenn man wie bei der Friedel-Crafts-Reaktion üblich verfährt, d. h. die ungesättigte Komponente mit dem Katalysator versetzt und dann das Halogenid hinzufügt. Versetzt man z. B. Butyl-acetylen bei -10^0 mit Aluminiumchlorid, so erfolgt zunächst keine Reaktion. Beim Aufwärmen tritt jedoch gegen 0^0 ein plötzliches Aufsieden unter weitgehender Polymerisation ein.

Wir haben diese Schwierigkeit dadurch überwunden, daß wir zuerst eine Additionsverbindung zwischen $AlCl_3$ und dem Halogenid herstellten und auf den so aktivierten Komplex die Acetylenverbindung einwirken ließen. Da, wie wir feststellten, $AlCl_3$ bei

[1]) VII. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **578**, 220 (1952).
[2]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **201**, 837 (1935).
[3]) J. org. Chemistry **1**,163 (1936). [3a]) Vgl. auch I.G.Farbenindustrie A.G.(J.Nellin u. C. Berger, D. R. P. 642147).
[4]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **130**, 1319 (1900), Ann. Chim. phys. (8a) **1**, 8 (1904).
[5]) J. Amer. chem. Soc. **55**, 1248 (1933).
[6]) J. Amer. chem. Soc. **43**, 334 (1921).
[7]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **48**, 474 (1929).

höherer Temperatur auf die angewandten Halogenide kondensierend wirken kann, haben wir die Reaktion bei Temperaturen unter 0° eingeleitet.

Entsprechend der sich so ergebenden Reaktionsfolge haben wir zunächst solche Alkylhalogenide gewählt, welche mit $AlCl_3$ besonders leicht Komplexverbindungen bilden. Ein solches ist das tert. Butylchlorid. Setzt man dieses bei −10° mit Aluminiumchlorid um, so bildet sich zunächst ohne Nebenreaktionen die Komplexverbindung. Fügt man nun n-Butyl-acetylen hinzu, so setzt die Einwirkung langsam und ohne merkliche Wärmeentwicklung ein. Eine nachfolgende Erwärmung auf +20° ist aber notwendig, weil die Reaktion sonst zu langsam fortschreitet. Da tert. Butylchlorid unter den gleichen Bedingungen mit Olefinen schon bei niederen Temperaturen sehr lebhaft reagiert, tritt hier ebenso, wie dies schon bei der Einwirkung von Persäuren[8]) festgestellt wurde, die gegenüber den Äthylenverbindungen stark verminderte Reaktionsfähigkeit der Acetylenverbindungen in Erscheinung. Bei der Zerlegung des Reaktionsproduktes erhält man neben unverändertem Ausgangsmaterial eine Verbindung, welche nach ihrer Zusammensetzung $C_{10}H_{19}Cl$ durch Zusammenlagerung von 1 Mol Butylacetylen mit 1 Mol tert. Butylchlorid entstanden ist. Die Konstitution dieser Verbindung als das 7,7-Dimethyl-5-chlor-octen-5 geht aus den folgenden Reaktionen hervor.

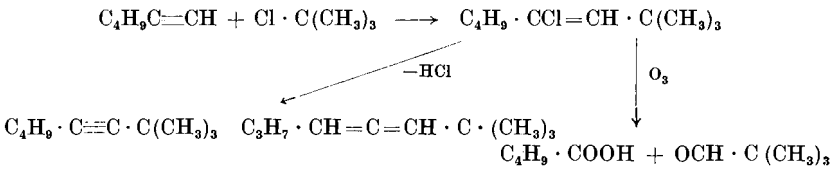
Bei der Ozonisation wurde nach der reduktiven Spaltung neben Valeriansäure der Trimethyl-acetaldehyd erhalten.

Nach der HCl-Abspaltung mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak wurde ein Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$ erhalten, der mit Platinoxyd die berechnete Menge von 2 Mol Wasserstoff aufnahm und den gesättigten Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{22}$ ergab, der mit dem 7,7-Dimethyloctan identisch ist.

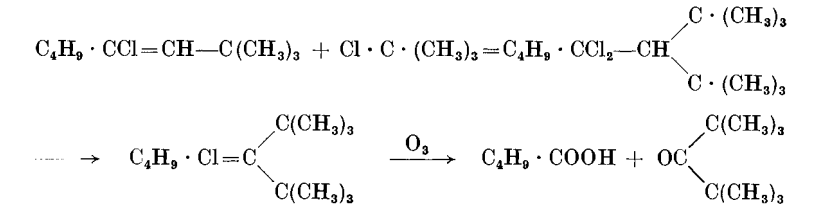
Der ungesättigte Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$ ist kein ganz reines n-Butyl-tert. Butyl-acetylen. Denn er zeigte mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Wie an zahlreichen reinen aliphatischen Acetylen- und auch Diacetylen-Verbindungen festgestellt wurde, reagieren diese nicht mit Tetranitromethan. Man hat also im Tetranitromethan ein empfindliches Reagens zur Hand, um die Anwesenheit von Doppelbindungen neben dreifachen erkennen zu können. Auch bei der Tetranitromethan-Reaktion offenbart sich die geringere Reaktionsfähigkeit der Acetylene gegenüber den Äthylenen.

[8]) H. H. Schlubach u. V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. **577**, 60 (1952).

Die Addition des tert. Butylchlorids an n-Butyl-acetylen verläuft also entsprechend der Regel von Markownikoff und gleichartig wie die Hydratisierung nach dem folgenden Schema:



Da unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion die Olefine schneller reagieren als die Acetylene, war zu erwarten, daß das primär gebildete Olefin ein zweites Mol tert. Butylchlorid anlagern würde. Das ist in der Tat der Fall. Aus den höher siedenden Anteilen des Reaktionsproduktes konnte nach Abspaltung von einem Mol HCl in der doppelten Menge der Verbindung $C_{10}H_{19}Cl$ eine Verbindung $C_{14}H_{27}Cl$ isoliert werden, welche also durch Anlagerung von zwei Mol tert. Butylchlorid an ein Mol Butyl-acetylen entstanden ist. Ihre Konstitution ergibt sich daraus, daß bei der Ozonisierung neben Valeriansäure Hexamethylaceton erhalten wurde. Die Sekundär-Reaktion ist also nach dem folgenden Schema verlaufen:



Mit Zinn-IV-chlorid als Katalysator wurden bessere Ausbeuten erhalten als mit Aluminiumchlorid, mit Bortrifluorid dagegen wesentlich schlechtere.

Um das Di-tert.-Butyl-acetylen leichter als bisher zugänglich zu machen, wurde die Anlagerung von tert. Butylchlorid an tert. Butyl-acetylen verfolgt. Es ergaben sich jedoch hierbei so ungünstige Ausbeuten, daß das erwähnte Ziel nicht erreicht wurde.

Noch weniger leicht als beim Butyl-acetylen läßt sich die erste Stufe der Addition des tert. Butylchlorids bei seiner Einwirkung auf Dibutyl-acetylen festhalten. Neben unverändertem Dibutyl-acetylen und wenig niedrig siedendem Additionsprodukt, erhielten wir hier in der Hauptsache hochsiedende, chlorhaltige Verbindungen. Ähnlich wie dies von den verzweigten Olefinen, z. B. dem

Isobutylen bekannt ist, reagiert das hier primär gebildete verzweigte Olefin besonders leicht mit tert. Butylchlorid weiter.

Auch mit Acetylen selber läßt sich das tert. Butylchlorid in Gegenwart von $AlCl_3$ leicht umsetzen. Das Acetylen wird bei 0° von einer Lösung von $AlCl_3$ in tert. Butylchlorid auch ohne Überdruck aufgenommen, noch leichter aber, mit Stickstoff verdünnt, bei einem Überdruck von 7 Atü. Die Reaktion verläuft in diesem Falle weniger einheitlich, da, wie bekannt, das Acetylen mit $AlCl_3$ allein recht leicht reagiert. Neben definierten, niedrig siedenden Anlagerungsverbindungen wurde deshalb ein recht komplexes Gemisch hochsiedender, halogenhaltiger Produkte erhalten.

Als erste wurde eine bei 108° siedende Verbindung isoliert. Ihre Konstitution als 3,3'-Dimethyl-1-chlor-buten-1 konnte dadurch bewiesen werden, daß sie bei der reduktiven Spaltung des Ozonids Trimethyl-acetaldehyd, bei der HCl-Abspaltung das tert. Butyl-acetylen ergab. Die Ausbeute betrug jedoch nur 15%.

Die weitere Fraktionierung gestaltete sich recht schwierig. Nur durch Einsatz der Ring-Spaltkolonne von E. Jantzen gelang eine Anreicherung innerhalb bestimmter Siedebereiche. Bemerkenswert ist ein bei 72—82°/12 übergehender Anteil, der beim Abkühlen kristallisierte. Die Verbindung schmolz nach Reinigung bei 64°. Sie hatte die Zusammensetzung $C_8H_{16}Cl_2$ und ist identisch mit 2,5-Dimethyl-2,5-dichlorhexan. Die Verbindung ist demnach durch eine dehydrierende Dimerisierung des tert. Butylchlorids durch das Aluminiumchlorid entstanden.

Um zu klären, ob die gleiche Verbindung auch bei der Umsetzung von tert. Butylchlorid mit $AlCl_3$ allein gebildet werden kann, wurde das letztere bei Zimmertemperatur in tert. Butylchlorid eingetragen. Unter starker Abkühlung erfolgte eine stürmische HCl-Entwicklung, die erst nach vollständiger Lösung des Aluminiumchlorids abklang. Die beiden sich bildenden Schichten wurden getrennt aufgearbeitet. Aus der oberen Schicht wurde eine bei 45°/11 siedende Verbindung $C_{10}H_{19}Cl$ erhalten, daneben eine Verbindung $C_{11}H_{21}Cl$. Beide erwiesen sich Tetranitromethan gegenüber als ungesättigt. Aus der unteren Schicht konnte kein definiertes Produkt herausgearbeitet werden. Die kristallisierte Verbindung vom Schmp. 64° konnte nicht gefaßt werden.

Bei der Umsetzung des tert. Butylchlorides mit Zinn-IV-chlorid erfolgt auch bei Zimmertemperatur keine HCl-Entwicklung. Da es sich, allerdings etwas langsamer als $AlCl_3$, mit Butyl-acetylen umsetzt, liefert Zinn-IV-chlorid als Katalysator bessere Ausbeuten.

Auch mit sekundären Alkylhalogeniden läßt sich die Friedel-Crafts-Reaktion durchführen. Als Beispiel wurde Isopropyl-bromid gewählt und Aluminiumbromid als Katalysator, um den von F. Fairbrother[9]) beobachteten Austausch der Halogene zu vermeiden. Gegenüber $AlCl_3$ bringt die Verwendung des Bromids noch den Vorteil mit sich, daß es sich in Kohlenwasserstoffen löst. Die Umsetzung mit dem Butyl-acetylen verläuft aber wesentlich langsamer als mit dem tert. Butylchlorid. Es ist notwendig, die Temperatur bis zum Siedepunkt des Isopropylbromids zu steigern. Eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration hatte lediglich eine Vermehrung des Polymerisates zufolge. Als einziges Reaktionsprodukt konnte bisher nur eine bei 68°/12 siedende Verbindung $C_9H_{17}Br$ erhalten werden. Ihre Konstitution als 7-Methyl-5-brom-octen-5 $C_4H_9 \cdot CBr = CH \cdot CH(CH_3)_2$ ergab sich daraus, daß bei der reduktiven Spaltung des Ozonids der Dimethyl-acetaldehyd erhalten wurde. Isopropylbromid lagert sich demnach in der gleichen Weise wie das tert. Butylchlorid an das Butyl-acetylen an. Die Anlagerung von Isopropylbromid an Acetylen selbst verläuft noch komplexer als diejenige des tert. Butyl-chlorides. Die Menge des Polymerisates steigt. Eine definierte Verbindung konnte aus dem Reaktionsprodukt nicht herausgearbeitet werden.

Wie aus diesen Versuchen ersichtlich, ist es also möglich, die Friedel-Crafts-Reaktion der Alkylhalogenide auch auf Acetylenverbindungen zu übertragen. Die polymerisierende Wirkung der Katalysatoren läßt sich abschwächen, wenn man zuerst bei tiefen Temperaturen die Additionsverbindungen der Halogenalkyle mit ihnen sich bilden läßt und dann erst die Acetylene hinzufügt. Ihre im Vergleich zu den Olefinen geringere Reaktionsfähigkeit macht aber die Einhaltung von Bedingungen erforderlich, unter denen die primär gebildeten Olefine sogleich weiterreagieren. Infolgedessen ist es schwierig, die Umsetzung bei der ersten Stufe festzuhalten.

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von tert. Butylchlorid auf Butyl-acetylen

Zu 1 Mol (92 g) tert. Butylchlorid wurden 3 ccm $SnCl_4$ hinzugefügt und auf —10° abgekühlt. Zu der gebildeten schwach bräunlichen Lösung wurde unter Kühlung und Rühren 1 Mol Butyl-acetylen zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Stunde unter Kühlung weitergerührt, dann langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Nach 5 Stunden war, wie es die nur noch schwache Reaktion einer Probe mit ammoniakalischer Kupfer-I-chloridlösung erkennen ließ,

[9]) J. chem. Soc. [London] **1941**, 293.

das Butyl-acetylen umgesetzt. Anstatt des $SnCl_4$ kann auch $AlCl_3$ (5 g) angewandt werden.

Zur Entfernung des Zinnsalzes wurde mit Salzsäure durchgeschüttelt, mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und fraktioniert. Nach wenig Vorlauf gingen 56 g einer bei 75°/11 siedenden Flüssigkeit von $n_D^{19} = 1{,}4468$ über.

$C_{10}H_{19}Cl$	Ber. C 68,75	H 10,88	Cl 20,37
	Gef. » 68,68	» 10,82	» 20,52

Der Rückstand wurde mit 2n-Natronlauge und Wasser durchgeschüttelt und nach dem Trocknen destilliert.

Sdp. 147°/11; $n_D^{20} = 1{,}4762$.

$C_{14}H_{27}Cl$	Ber. C 72,88	H 11,70	Cl 15,40
	Gef. » 72,70	» 11,93	» 15,51

Der Rückstand ließ sich auch mit der Ringspaltkolonne nicht aufteilen. Mit steigendem Sdp. der Fraktionen nahm der Chlorgehalt ab.

6,5 g der Verbindung wurden in 25 ccm Eisessig ozonisiert. Die trübe, in zwei Schichten getrennte Ozonidlösung wurde mit Zinkstaub reduziert. Nach Abfiltration des Zinks wurde mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin versetzt. Das gebildete Hydrazon schmolz nach Umkristallisation aus Essigester bei 208°.

$C_{11}H_{14}O_4N_4$	Ber. C 49,65	H 5,36	
	Gef. » 49,77	» 5,37	

10 g Natriumamid wurden in 250 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und 30 ccm der Verbindung $C_{10}H_{19}Cl$ zugegeben. Nach Einengung des Ammoniaks auf 50 ccm wurde mit Wasser versetzt. Die obere Schicht wurde getrocknet und destilliert.

Sdp. 37°/11; 152,5°/760; $n_D^{15} = 1{,}4275$.

$C_{10}H_{18}$	Ber. C 86,96	H 13,04	
	Gef. » 86,55	» 13,01	

Bei der Hydrierung mit Platinoxyd wurden 770 ccm H_2 (ber. 850 ccm) aufgenommen.

Sdp. 152°/760; $n_D^{17} = 1{,}4090$.

$C_{10}H_{22}$	Ber. C 84,51	H 15,49	
	Gef. » 84,67	» 15,52	

Die in Eisessig durchgeführte Ozonisation der Verbindung $C_{10}H_{18}$ ergab eine gelbe Lösung, die bei der nachfolgenden Reduktion mit Zinkstaub farblos wurde. Mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin wurde ein Gemisch von Hydrazonen erhalten, dessen Menge zu einer Aufteilung nicht ausreichte. Aus der Mutterlauge ließ sich n-Valeriansäure isolieren.

Konstitution der Verbindung $C_{14}H_{27}Cl$

5,4 g der Verbindung wurden in 25 ccm Eisessig ozonisiert. Nach der Reduktion mit Zinkstaub wurde auf die Hälfte eingeengt, mit Wasser versetzt, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Soda durchgewaschen und destilliert.

Sdp. 150°; $n_D = 1{,}4190$.

Mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin konnte kein Hydrazon erhalten werden[10]).

[10]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **150**, 854.

Einwirkung von tert. Butylchlorid auf Acetylen

In einem auf —10° gekühlten Autoklaven wurde ein ebenfalls gekühltes Gemisch von 100 g tert. Butylchlorid und 5 g $AlCl_3$ gegeben, je 7 Atü Acetylen und Stickstoff aufgedrückt und geschüttelt. Schon nach wenigen Minuten sank der Druck um 6 Atü ab. Nach Erwärmung auf Zimmertemperatur wurden erneut 5 Atü aufgepreßt. Nach 3 Stunden war der Druck wieder abgefallen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Salzsäure durchgewaschen, getrocknet und fraktioniert. Nach einem Vorlauf von unverändertem tert. Butylchlorid ging bei 108° eine stark halogenhaltige Flüssigkeit über.

$n_D^{18} = 1{,}4242$.

$C_6H_{11}Cl$ Ber. Cl 29,96 Gef. Cl 29,74

Aus einer höheren, bei 72—82°/12 siedenden Fraktion setzten sich Kristalle ab, die nach Vakuumsublimation und Umkristallisation als Methanol bei 64° schmolzen.

$C_8H_{16}Cl_2$	Ber. C 52,46	H 8,74	Cl 38,80
	Gef. » 52,20	» 8,84	» 38,70

6,2 g der Verbindung $C_6H_{11}Cl$ wurden bei 0° in 25 ccm Eisessig ozonisiert, die Lösung mit Zinkstaub reduziert und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Es wurde ein Hydrazon erhalten vom Schmp. 208°, das durch Mischschmp. als mit dem Hydrazon des Trimethylacetaldehyds identisch erkannt wurde.

30 ccm der Verbindung wurden 12 Stunden bei 120° mit 25 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Äthanol am Rückfluß erhitzt. Bei der Destillation wurde eine Flüssigkeit vom Sdp. 39° erhalten, die in allen Eigenschaften mit dem tert. Butylacetylen übereinstimmte.

Einwirkung von $AlCl_3$ auf tert. Butylchlorid

10 g $AlCl_3$ wurden mit 100 ccm tert. Butylchlorid übergossen. Unter starker Abkühlung setzte eine heftige HCl-Entwicklung ein und die Flüssigkeit schied sich in zwei Schichten. Die obere ergab bei der Destillation eine bei 45°/7 siedende Fraktion $C_{10}H_{19}Cl$ und eine bei 61°/7 siedende der Zusammensetzung $C_{11}H_{21}Cl$. Beide verhielten sich gegenüber Tetranitromethan wie Olefine. Aus der unteren öligen Schicht konnte keine einheitliche Fraktion gewonnen werden.

Einwirkung von Isopropyl-bromid auf Butyl-acetylen

3,0 g $AlBr_3$ wurden in 100 g Isopropyl-bromid gelöst und 40 ccm Butylacetylen zugegeben. Das Gemisch wurde 12 Stunden am Rückfluß gekocht, mit Salzsäure durchgewaschen, getrocknet und fraktioniert. Nach Übergang von etwas unverbrauchtem Isopropyl-bromid und Butyl-acetylen gingen bei 68°/12 28 g einer Verbindung $C_9H_{17}Br$ über.

$n_D^{20} = 1{,}4683$; $d = 1{,}2073$.

$C_9H_{17}Br$ Ber. Br 38,56 Gef. Br 38,42

Der Rest ließ sich nicht destillieren.

Bei der in der üblichen Weise durchgeführten Ozonisation wurde mit Dinitrophenyl-hydrazin ein Hydrazon vom Schmp. 187° erhalten.

$C_{10}H_{12}O_4N_4$ Ber. N 22,22 Gef. N 22,16

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXVII[1])

Stereoisomere C_{10}-Diole und Dialdehyde

Von *Hans Herloff Inhoffen* und *Gerhard von der Bey*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Eingegangen am 24. Juni 1953)

(Mit 3 Figuren im Text)

Durch die Totalsynthese des "all"-*trans*-β-Carotins sowie insbesondere seiner zentral-mono-*cis*-Verbindung[2]) wurden die von L. Zechmeister[3]) an *cis*-Carotinoiden durchgeführten spektralen Untersuchungen in bezug auf das Auftreten des sogenannten "*cis*-peak" bestätigt. Der von uns kürzlich durchgeführte Aufbau des Crocetin-dimethylesters erlaubte uns wiederum die Darstellung einer zentral-mono-*cis*-Verbindung[4]). In Erweiterung der Befunde von Zechmeister konnten wir hierbei feststellen, daß auch bei der kürzeren Konjugation von 7 Doppelbindungen (zuzüglich 2 Carbomethoxy-Gruppen) gegenüber der elffachen Konjugation des β-Carotins die gleichen physikalischen Erscheinungen auftraten. Zechmeister hatte beobachtet, daß bei bestimmten *cis*-Carotinoiden — im Vergleich zu den "all"-*trans*-Verbindungen — unter Verschiebung der Wellenlängen der Hauptmaxima ins Kurzwellige und unter Verringerung der Extinktion ein neues Maximum, der sogenannte "*cis*-peak" auftritt, der 140 ± 2 mμ (in Petroläther) kürzerwellig liegt als das längstwellige Maximum der betreffenden *trans*-Verbindung. Auch das "all"-*trans*-16,16'-Homo-β-carotin und seine 15,16-mono-*cis*-Verbindung[5]) fügten sich gut in die von Zechmeister aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten ein.

Es erhob sich nun die Frage, ob der "*cis*-peak" auch bei noch kürzerkettigen Polyenen auftrete und ob der Abstand "*cis*-peak"/ längstwelliges Hauptmaximum der "all"-*trans*-Verbindung auch dann noch mit den Aussagen von Zechmeister und L. Pauling[6]) übereinstimme.

---

[1]) XXVI. Mitt., Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 (1953).

[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram u. H. Pommer, Abh. Braunschweig. wiss. Ges. **1950**, II, 75; Chemiker-Ztg. **74**, 285 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert u. H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, Liebigs Ann. Chem. **571**, 75 (1951); H. H. Inhoffen u. G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **575**, 105 (1951).

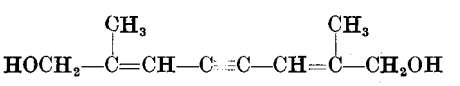
[3]) L. Zechmeister, Chem. Reviews **34**, 267 (1944).

[4]) H. H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller u. R. Ahrens, Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 (1953).

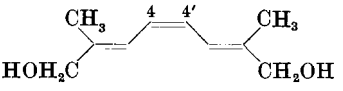
[5]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, H. J. Aldag, S. Bork u. G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **573**, 1 (1951).

[6]) L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. A. Schroeder, A. Polgár u. L. Pauling, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1940 (1943).

Zu diesem Zweck untersuchten wir das bei der Darstellung des Crocetin-dimethylesters als Ausgangssubstanz benutzte 2,7-Dimethyl-okta-2,6-dien-4-in-1,8-diol (I)[4,7]).



I



II

Dieses Diol wurde unter Ausschaltung sämtlicher isomerisierender Einflüsse wie Licht und Wärme mit „Lindlar"-Katalysator[8]) an der Dreifachbindung partiell hydriert zum *cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-diol (II).

Die Verbindung II kristallisierte aus Benzol in farblosen Blättchen und schmolz bei 124° (unkorr.); die Maxima lagen bei 272, 281 und 291,5 mμ (Fig. 1). Aus der spektralen Untersuchung konnte

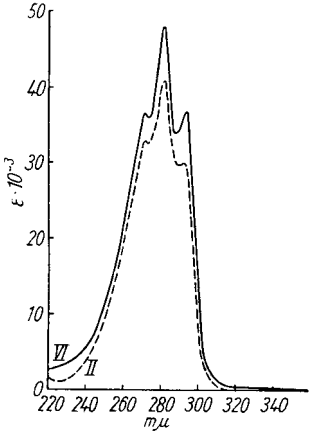


Fig. 1
— — — *cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-diol (II),
····· *trans*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-diol (VI)
(in Methanol)

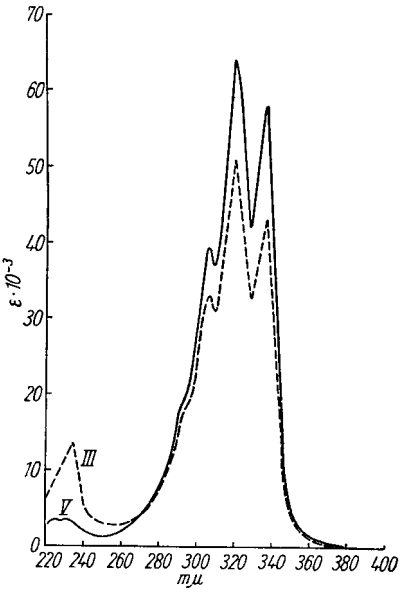


Fig. 2
— — — *cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (III),
····· *trans*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (V)
(in Petroläther)

[7]) L. F. Deemer, L. Lutwak u. F. M. Strong, J. Amer. chem. Soc. **70**, 154 (1948).

[8]) H. Lindlar, Helv. chim. Acta **35**, 446 (1952).

kein eindeutiger Anhaltspunkt für das Vorliegen der 4,4'-*cis*-Verbindung entnommen werden, da das Spektrum nur bis zu einer Wellenlänge von 201 mμ (in Wasser) verfolgt werden konnte. Der zu erwartende "*cis*-peak" müßte unter 200 mμ liegen, wenn sich die Aussagen von Zechmeister und Pauling auch auf Polyene mit weniger als 40 C-Atomen übertragen ließen.

Da beim Triensystem der "*cis*-peak" spektral nicht zu erfassen war, sollte er aber beim Pentaensystem deutlich erkennbar werden. R. Kuhn und H. Brockmann[9]) isolierten beim stufenweisen Abbau des β-Carotins und des Azafrins eine 3,8-Dimethyl-decapentaen-1,10-dicarbonsäure und stellten daraus den entsprechenden Dimethylester dar. Vor kurzem berichtete ferner B. C. L. Weedon[10]) über die Synthesen dieses 1,10-Di-esters sowie des 2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dials, den auch schon N. L. Wendler, C. Rosenblum und M. Tishler[11]) bei der Oxydation des β-Carotins mit H_2O_2—OsO_4 erhalten hatten. In der kurzen Notiz von Weedon sind jedoch keine genaueren experimentellen Ergebnisse verzeichnet. Erwähnt ist nur, daß die Spektren der beiden Verbindungen mit den Angaben von Kuhn und Wendler gut übereinstimmen, und ferner, daß Weedon unterschiedliche Schmelzpunkte bei den synthetischen Produkten fand; er führte dies auf *cis-trans*-Isomerie zurück.

Da aus den Angaben von Wendler, Rosenblum und Tishler[11]) nicht einwandfrei ersichtlich ist, ob sie den *cis*- oder *trans*-Dialdehyd erhalten hatten, wollten wir versuchen, die stereoisomeren Verhältnisse bei diesem Dialdehyd zu klären.

Das *cis*-Diol (II) wurde mit frisch gefälltem MnO_2, hergestellt nach der Vorschrift von J. Attenburrow und Mitarb.[12]), in Aceton bei Raumtemperatur im Dunkeln oxydiert und ergab in 97-proc. Ausbeute das *cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (III).

III

Dieser Dialdehyd zeigt bei 237 mμ ein deutliches Nebenmaximum, das nach unserer Meinung als "*cis*-peak" anzusprechen ist (Fig. 2). Die Verbindung kristallisierte aus Methylenchlorid/Äther in gelben, blättrigen Nadeln vom Schmp. 149,5—150° (unkorr.).

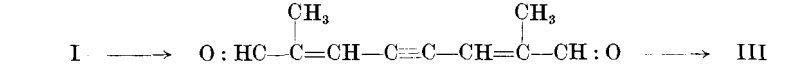
[9]) R. Kuhn u. H. Brockmann, Liebigs Ann. Chem. **516**, 95 (1935).

[10]) B. C. L. Weedon, Chem. and Ind. **1953**, 239.

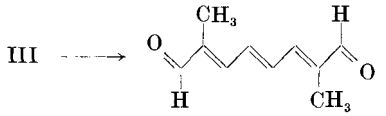
[11]) N. L. Wendler, C. Rosenblum u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **72**, 234 (1950).

[12]) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen u. T. Walker, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1094.

Als Parallelversuch wurde das aus I durch Oxydation mit MnO_2 in Aceton erhaltene 2,7-Dimethyl-okta-2,6-dien-4-in-1,8-dial (IV)[4]) mit „Lindlar"-Katalysator gleichfalls unter Ausschaltung sämtlicher isomerisierender Einflüsse an der Dreifachbindung hydriert, wobei wiederum der eben beschriebene Trien-dialdehyd III erhalten wurde.



IV



V

Die beiden auf verschiedenen Wegen erhaltenen Präparate stimmten im Spektrum und Schmelzpunkt überein, und der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

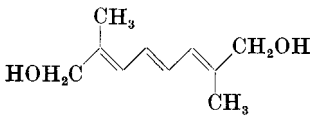
Die Isomerisierung dieser *cis*-Verbindung (III) zum "all"-*trans*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (V) erfolgte einmal durch Stehenlassen einer methanolischen Lösung von III im diffusen Tageslicht, zum anderen durch 6-stündiges Kochen einer benzolischen Lösung. Auch die Isomerisierung mit Jod in Petroläther/Benzol lieferte die *trans*-Verbindung V.

Die Isomerisierung der *cis*-Verbindung (III) durch Erhitzen auf 157—158° während 3 Min. zeigte nur geringe Bildung des *trans*-Isomeren (Verhältnis "*cis*-peak"/Hauptmaximum betrug 1:5,4). Auch 5-minütiges Erhitzen auf 159—161° ließ das Verhältnis nur auf 1:5,9 steigen. Erst 10-minütiges Erhitzen auf 165 ± 2° brachte den fast vollständigen Abbau des "cis-peak". Gegenüber der raschen Stereoisomerisierung beim Schmelzen des 15,15'-*cis*-β-Carotins (151°) und des 8,8'-*cis*-Crocetin-dimethylesters (146°) ist also eine bemerkenswerte Thermostabilität des *cis*-C_{10}-Dialdehyds (III) festzustellen. Auch L. Pauling[13]) erwartet von kürzerkettigen Polyenen als den Carotinoiden eine größere Stabilität der *cis*-Verbindungen.

Die "all"-*trans*-Verbindung (V) kristallisierte aus Methanol in langen blaßgelben Nädelchen vom Schmp. 161,5—162° (unkorr.). Das Spektrum zeigte die erwartete Erhöhung der Hauptmaxima, das Verschwinden des Nebenmaximums ("cis-peak") bei 237 mμ, sowie die stärkere Ausprägung des zweiten Hauptmaximums (Fig. 2).

[13]) Helv. chim. Acta **32**, 2241 (1949).

Noch auf einem anderen Wege sollten die Angaben über den "all"-*trans*-Dialdehyd (V) erhärtet werden. Das *cis*-Diol (II) sollte isomerisiert und das *trans*-Diol (VI) mit MnO_2 zum Dialdehyd (V) oxydiert werden.



VI

Die Isomerisierung des *cis*-Diols (II) mit Jod gelang nicht; die Substanz wurde zerstört, wie die laufende spektrale Untersuchung zeigte. Um zu VI zu gelangen, mußte daher der umgekehrte Weg eingeschlagen werden.

Der *trans*-Dialdehyd (V) wurde mit $LiAlH_4$ zum *trans*-Diol (VI) hydriert. Doch auch dieses Produkt war sehr instabil. Aus dem Spektrum läßt sich nach den bisherigen Erfahrungen schließen, daß es sich nur um eine Trien-Verbindung handeln kann. Versuche, durch Umkristallisieren die Substanz zu reinigen, führten zu gummiartigen Produkten, aus denen schließlich ein gelbes, zähes Öl entstand. Auch die Versuche zur Überführung in ein kristallisiertes Derivat zeitigten keinen Erfolg. Die Extinktionen verminderten sich nach einer Stunde um 10%. Welche Veränderungen die Substanz bei den Versuchen zur Umkristallisation erleidet, ist zur Zeit noch nicht zu übersehen.

Mit der Darstellung der vorstehend beschriebenen *cis-trans*-Isomeren des Dimethyl-oktatriendials (III u. V) konnten die Aussagen von Zechmeister und Pauling erneut bewiesen und dahingehend erweitert werden, daß bei *cis*-Verbindungen von Polyenen auch mit weniger als 40 C-Atomen der "cis-peak" auftritt. Einer Zusammenstellung kann die Höhe des "cis-peak" im Vergleich zum Hauptmaximum entnommen werden (Tab. 1).

Tab. 1

Extinktionen in $\varepsilon \cdot 10^{-4}$

	cis-peak	Hauptmaximum	Q: Hauptmaximum cis-peak
15,15′-*cis*-β-Carotin[3])	$\lambda_{338} = 5{,}2$	$\lambda_{449} = 9{,}25$	1,77
neo-Methyl-bixin A[14])	$_{362} = 3{,}5$	$_{470} = 10{,}7$	3,04
8,8′-*cis*-Crocetin-dimethylester[4])	$_{314} = 3{,}97$	$_{420} = 9{,}05$	2,27
4,4′-*cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial	$_{234} = 1{,}34$	$_{319} = 5{,}08$	3,78

[14]) L. Zechmeister u. R. B. Escue, J. Amer. chem. Soc. **66**, 322 (1944).

Die Abstände des "cis-peak" λ_2 vom längstwelligen Maximum der "all"-*trans*-Verbindung λ_1 betragen bei den vier Verbindungen (Tab. 2):

Tab. 2

	λ_1	λ_2	λ_1—λ_2	
15,15′-*cis*-β-Carotin	495	348	147	in Chloroform
	480	338	142	in Methanol
	480	338	142	in Hexan
neo-Methyl-bixin A	508	363	145	in Benzol
8,8′-*cis*-Crocetin-dimethyl-ester	465	320	145	in Chloroform
	455	315	140	in Methanol
	448	314	134	in Petroläther (40—50°)
4,4′-*cis*-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial	341	237	104	in Methanol
	336	234	102	in Petroläther (50—70°)

Wie aus dieser Übersicht hervorgeht, verringert sich der Abstand des "cis-peak" vom längstwelligen Hauptmaximum der "all"-*trans*-Verbindung bei den genannten Carotinoiden je kürzerkettig die Verbindungen werden.

Zur Erklärung möchten wir folgende Überlegungen heranziehen: Nach Pauling ist das Auftreten des "cis-peak" theoretisch dadurch gedeutet, daß bei den gewinkelten Molekeln — außer dem Gesamtchromophor, der das Hauptmaximum bedingt —, noch Teilchromophore auftreten, und zwar von den Enden des Moleküls zur Mitte und von der Mitte zu den Enden hin, speziell auf die Carotinoide mit mittelständiger (zentraler) *cis*-Konfiguration bezogen.

Als Beispiel diene ein Pentaen-System (Fig. 3).

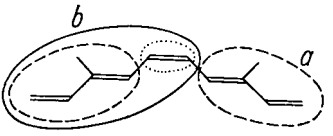


Fig. 3.
a = 1. Teilchromophor — — —
b = 2. Teilchromophor ———

Es überlagern sich die Teilchromophore (a und b) unter Ausbildung eines Maximums, des "cis-peak", der zwischen den Hauptmaxima der vergleichbaren Chromophore liegt (in diesem Fall Tiglinaldehyd und Sorbinaldehyd, Tab. 3)[15].

[15]) Bei ω,ω′-Dicarbonylpolyenen wirkt sich praktisch nur eine CO-Gruppe auf die Lage des Hauptmaximums aus (vgl. F. Bohlmann, Chem. Ber. **84**, 860 (1951)). Das ändert aber nichts an den hier durchgeführten Betrachtungen, da die Teilchromophore hierdurch nicht beeinflußt werden.

Je nach Übergewicht des Teilchromophors a bzw. b liegt der "cis-peak" nach der Seite des betreffenden Vergleichs-Chromophors hin verschoben (Tiglinaldehyd).

Tab. 3

Gesamtchromophor	λ_1 ("cis-peak")	Teilchromophor vom Typ a bzw. b	λ_2 (Hauptmax.)	$\Delta\lambda_1$ u. λ_2
cis-C_{10}-Trien-dial	237 mμ	Tiglinaldehyd[16])	228 mμ	9
		Sorbinaldehyd[17])*)	276 mμ	39
cis-Crocetin-dimethylester	315 mμ	Iso-dehydro-geraniumsäuremethylester[4])	304 mμ	11
		Decatetraensäure[18]) *)	338 mμ	23
cis-β-Carotin	338 mμ	Vitamin A[19])	325 mμ	13

*) Für 1 bzw. 2 seitenständige Methylgruppen wurden 5 bzw. 10 mμ hinzugerechnet.

Übertragen wir diese rechnerischen Überlegungen auf *cis*-Crocetin-dimethylester und *cis*-β-Carotin, so zeigt die Tab. 3, daß wir für die Differenz von λ_1 und λ_2 auch für diese beiden Fälle zu praktisch gleichen Werten gelangen.

Für die Bildung des Teilchromophors a ließe sich noch eine andere Möglichkeit anführen. Teilchromophor b wird unterteilt in zwei Chromophore: In die zentrale *cis*-Bindung (s. Fig. 3) und den Rest dieses Systems, der identisch ist mit a, so daß im Gesamtergebnis ein Übergewicht des chromophoren Systems a vorherrscht, und hierdurch eine Verschiebung des "cis-peak" in Richtung auf das Maximum des Vergleichs-Chromophors vom Typ a (Tiglinaldehyd) bewirkt wird.

Ähnliche Überlegungen stellten E. A. Braude und Mitarb.[20]) bei der Diskussion über die Spektren von methyl-substituierten Cyclohexenen und ihren Derivaten an. Sie erklärten, daß das Auftreten mehr oder weniger ausgeprägter kürzerwelliger Maxima durch sterische Hinderung bedingt sei.

Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt. Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Mod. DU, wenn nicht anders erwähnt, in Methanol gemessen. — Die Analysen führte Herr Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, aus. Alle Schmp. sind unkorrigiert.

[16]) L. K. Evans u. A. E. Gillam, J. chem. Soc. [London] **1943**, 565.
[17]) E. R. Blout u. M. Fields, J. Amer. chem. Soc. **72**, 189 (1948).
[18]) R. Kuhn u. Chr. Grundmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 442 (1938).
[19]) O. Isler, A. Ronco, W. Guex, N. C. Hindley, W. Huber, K. Dialer u. M. Kofler, Helv. Chim. Acta **32**, 489 (1949).
[20]) E. A. Braude, E. R. H. Jones, H. P. Koch, R. W. Richardson, F. Sondheimer z. S. B. Toogood, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1890.

cis-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-diol (II)

5 g I [4,7]) wurden in 90 ccm Methanol in einer Schüttelente gelöst. Dann wurden 5 g „Lindlar"-Katalysator zugegeben und bis zur Aufnahme von 750 ccm H_2 (1 *F* + 10%) im Dunkeln hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und 2-maligem Auswaschen mit Methanol wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert, der kristalline Rückstand in wenig Benzol aufgenommen, erwärmt, bis alles in Lösung gegangen war, und unter N_2 zur Kristallisation stehengelassen. Die farblosen Blättchen wurden abfiltriert, mit wenig Benzol gewaschen und getrocknet. Ausbeute nach 2-maligem Umkristallisieren aus Benzol: 2,4 g, 47,5% d. Th., Schmp. 124°.

$\varepsilon_{272} = 33000$; $\varepsilon_{281} = 40900$; $\varepsilon_{291{,}5} = 30100$.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2)	Ber. C 71,39	H 9,59
	Gef. » 71,06	» 9,77

cis-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (III)

A. 6,537 IV[4]) wurden in 200 ccm Methanol in einer Schüttelente gelöst und mit 1,62 g „Lindlar"-Katalysator versetzt. Es wurde im Dunkeln bis zur Aufnahme von 990 ccm H_2 (1 *F* + 10%) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und 2-mal mit Methanol ausgewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde in etwas Methylenchlorid gelöst und mit Äther versetzt. Im Kühlschrank schieden sich gelbe, blättrige Nadeln aus.

Ausbeute 3,5 g (1. und 2. Fraktion), 54% d. Th., Schmp. 149,5—150°.

Absorptionsmaxima in

Methanol		Petroläther
$\varepsilon_{237} = 10600$		$\varepsilon_{234} = 13400$
—		$\varepsilon_{306} = 33100$
$\varepsilon_{327} = 43300$		$\varepsilon_{319{,}5} = 50800$
$\varepsilon_{337} = 39500$		$\varepsilon_{336} = 43000$
$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2)	Ber. C 73,14	H 7,37
	Gef. » 72,82	» 7,31

B. 1 g II wurde in 100 ccm trockenem Aceton mit 15 g frisch gefälltem MnO_2 2 Stdn. bei Raumtemp. im Dunkeln geschüttelt. Danach wurde vom MnO_2 abfiltriert, 2-mal mit je 50 ccm Aceton gewaschen und das Aceton abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute 627 mg, 65% d. Th., Schmp. 150—150,5°.

$\varepsilon_{237} = 10000$; $\varepsilon_{327} = 43000$; $\varepsilon_{337} = 40000$.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2)	Ber. C 73,14	H 7,37
	Gef. » 72,90	» 7,44

Der Mischschmp. mit dem nach A. dargestellten Aldehyd ergab keine Depression.

trans-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-dial (V)

C. 82 mg III (nach Vorschrift B. dargestellt) wurden in 90 ccm Petroläther/Benzol gelöst, mit 5 ccm einer Jodlösung (0,78 mg/ccm.) versetzt und mit einer 500-Watt-Philips-Photolampe aus 35 cm Entfernung bestrahlt. Nach 30 Min. hatte das Verhältnis $\varepsilon_{237}/\varepsilon_{327}$ ein Minimum erreicht, wie die laufende spektrale

Untersuchung zeigte. Die Lösung wurde mit n/10-Thiosulfat-Lösung durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert und die langen, blaßgelben Nädelchen abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute 37 mg, 45% d. Th., Schmp. 161,5—162°.

$\varepsilon_{328} = 55500$; $\varepsilon_{341} = 53100$.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2)	Ber.	C 73,14	H 7,37
	Gef.	» 72,88	» 7,22

D. 3,5 g III (nach Vorschrift A. dargestellt) wurden in Benzol 6 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen kristallisierte die *trans*-Verbindung aus.

Ausbeute 2 g, Schmp. 161—162°.

Absorptionsmaxima in

Methanol			Petroläther (40—60°)
$\varepsilon_{235} = 1820$			$\varepsilon_{225} = 3680$
—			$\varepsilon_{305} = 39400$
$\varepsilon_{328} = 55500$			$\varepsilon_{319} = 64000$
$\varepsilon_{341} = 53500$			$\varepsilon_{336} = 58000$
$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2)	Ber.	C 73,14	H 7,37
	Gef.	» 73,02	» 7,45

E. Die Mutterlauge von III (nach Vorschrift A. dargestellt) (etwa 3 g *cis*-Verbindung enthaltend) wurde 8 Tage im diffusen Tageslicht in Methanol stehengelassen. Es schieden sich Nädelchen aus, die abfiltriert wurden.

Ausbeute 140 mg, Schmp. 161,5—162°.

$\varepsilon_{328} = 52500$; $\varepsilon_{341} = 49400$.

Die Mischschmp. aller drei Produkte (C, D, E) untereinander blieben ohne Depression.

F. Etwa 15 mg III wurden i. V. unter N_2 in einem Röhrchen eingeschmolzen und in einem Paraffinbad 3 Min. auf 157—158° erhitzt. Die spektrale Untersuchung zeigte nur einen geringen Abbau des "cis-peak"; das Verhältnis "cis-peak"/Hauptmaximum sank von 1:4 auf 1:5,4. Nach erneutem Einschmelzen i. V. unter N_2 wurde die Substanz 5 Min. auf 159—161° erhitzt; das Verhältnis sank wiederum nur wenig auf 1:5,9. Die Restsubstanz wurde nun 10 Min. auf $165 \pm 2°$ erhitzt, was den praktisch vollständigen Abbau des "cis-peak" brachte. Gleichzeitig trat Bräunung der Substanz auf, die auf Zersetzungsprodukte deutete.

Disemicarbazon. 12 mg Dialdehyd (V) wurden in 5 ccm Äthanol gelöst, 2 ccm (= 0,03 g) äthanolische Semicarbazidlösung zugegeben und die Lösung 45 Min. im Sieden gehalten. Das ausfallende Disemicarbazon wurde abfiltriert und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Umkristallisierungsversuche mit den üblichen Lösungsmitteln blieben wegen der Schwerlöslichkeit des Körpers erfolglos.

Eine quantitative Messung war nicht möglich.

$\lambda_{max} = 353, 371, 392$ mμ.

$C_{12}H_{18}O_2N_6$ (278,4)	Ber.	C 51,77	H 6,52	N 30,19
	Gef.	» 51,84	» 6,67	» 28,03

trans-2,7-Dimethyl-okta-2,4,6-trien-1,8-diol (VI)

2 g $LiAlH_4$ wurden in 100 ccm abs. Tetrahydrofuran 2 Stdn. am Rückfluß ausgekocht. Nach dem Abkühlen auf —10° wurde vom Unlöslichen in einen mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen 500-ccm-3-Halskolben abdekantiert. Innerhalb von 30 Min. wurde zu dieser Lösung bei —10° unter Rühren eine Lösung von 2 g V in 100 ccm abs. Tetrahydrofuran getropft und 30 Min. bei der gleichen Temp. noch weitergerührt. Darauf zerstörte man das überschüssige $LiAlH_4$ mit Methanol und zersetzte schließlich den Al-Komplex mit gesättigter NH_4Cl-Lösung. Nach Neutralisieren der Lösung mit verd. H_2SO_4 wurde vom ausgefallenen $Al(OH)_3$ abfiltriert und anschließend Tetrahydrofuran und Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid ausgezogen, die CH_2Cl_2-Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels i. V. kristallisierte der Rückstand spontan in amorphen, traubenförmigen Kristalliten.

Ausbeute 3,5 g, 85% d. Th., Schmp. 80—90°.

$\varepsilon_{271} = 36600$; $\varepsilon_{281} = 48000$; $\varepsilon_{293} = 36800$.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2) Ber. C 71,39 H 9,59
Gef. » 67,83 » 8,95

Umkristallisationsversuche mit Benzol, Petroläther, Methylenchlorid/Äther, Methanol/Äther, Methanol/Petroläther führten nur zu gummiartigen Produkten.

Nachtrag

Bei der Totalsynthese des *trans*-Crocetin-dimethylesters wurde auch die Isomerisierung des *cis*-Crocetin-dimethylesters im diffusen Tageslicht (ohne Jod) untersucht.

10,5 mg *cis*-Crocetin-dimethylester wurden in 250 ccm mit Stickstoff ausgekochte m Petroläther (60—70°) gelöst und im diffusen Tageslicht stehengelassen. Nach 3 Stdn. blieb das Verhältnis "cis-peak"/Hauptmaximum konstant wie die laufende spektrale Untersuchung ergab. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in wenig Benzol gelöst und mit Methanol angespritzt. Die über Nacht im Kühlschrank ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 8,8 mg, 83,5% d. Th., Schmp. 222° (korr.).

$\varepsilon_{252{,}5} = 14700$, $\varepsilon_{314} = 8400$, $\varepsilon_{397{,}5} = 84000$, $\varepsilon_{422} = 134000$, $\varepsilon_{448} = 138000$ (in Petroläther).

Freundlicherweise durch eine Mitteilung von Herrn Prof. Dr. R. Kuhn aufmerksam gemacht, möchten wir folgendes richtigstellen:

Kuhn, Moewus und Mitarb. untersuchten mehrmals Gemische von *cis*- und *trans*-Crocetin-dimethylester auf ihre Fähigkeit, als Kopulationsstoffe bei der Grünalge Chlamydomonas eugametos zu fungieren. Aus dieser Privatmitteilung geht hervor, daß es Kuhn und Mitarb. gelungen war, aus Safran noch weitere Male *cis*-Crocetin-dimethylester zu isolieren, der eine mehrfache Wiederholung der Versuche erlaubte.

Neue Synthesen in der Morphinanreihe

Von *Hans Henecka*

(Aus dem wiss.-chem. Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld)

(Eingelaufen am 29. Juni 1953)

Inhalt

Seite

I. Einleitung und Problemstellung 110

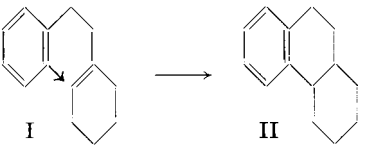
II. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2). 113

III. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitril 114

IV. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan 116

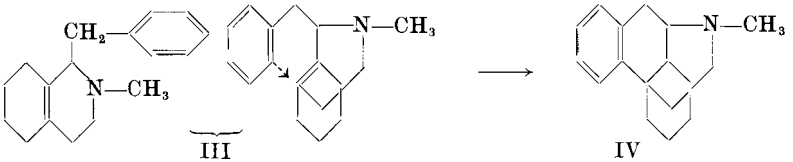
I. Einleitung und Problemstellung

Im Jahre 1945 gelang es Rudolf Grewe[1]), durch eine geniale Variante des Ringschlusses nach M. T. Bogert[2]) — Cyclisation von 1-(β-Phenyläthyl)-cyclohexen-(1) (I) zu Oktahydro-phenanthren (II) unter dem Einfluß starker Säuren — in einfachster Weise das



I II

Kohlenstoff-Stickstoff-Ringskelett der Morphin-Alkaloide dadurch zu synthetisieren, daß das 1-Benzyl-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (III) der mehrtägigen Einwirkung konz. Phosphorsäure unterworfen wurde, wobei die N-Methylverbindung des späterhin Morphinan genannten Ringskeletts des Morphins entsteht.



III IV

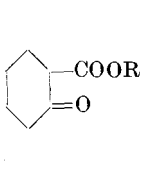
[1]) Naturwissenschaften **33**, 333 (1946); Angew. Chem. **59**, 194 (1947); R. Grewe u. A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).

[2]) D. Perlmann, D. Davidson, M. T. Bogert, J. org. Chemistry **1**, 288 (1936).

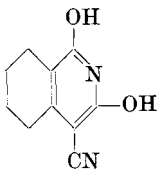
Da nun bereits dieses unsubstituierte N-Methyl-morphinan (IV) eine starke morphinähnliche Wirkung besitzt, kommt diesem durch Grewe erschlossenen Zugang zur Morphingruppe auch erhebliche technische Bedeutung zu, weil nur wenige synthetische Analgetica mit morphinähnlicher Wirksamkeit bekannt sind. Während der Grewesche Ringschluß der „Vorstufe" III technisch keine Schwierigkeiten bereitet, liegt das eigentliche Problem einer industriell durchführbaren Morphinan-Synthese darin, eine glatt verlaufende Synthese der Vorstufe zu finden. Ein solches Bemühen versprach auch rein wissenschaftlich dadurch reizvoll zu werden, als es evtl. möglich erschien, synthetisch auf neuen Wegen zu Substanzen größerer Morphin-Ähnlichkeit vorzudringen.

Der von Grewe[3]) selbst angegebene Weg zur Synthese der Vorstufe ist technisch unbrauchbar; einmal, weil er über zu viele Zwischenstufen führt und zum andern besonders deswegen, weil dieser Weg über die leicht veränderliche und in größerer Menge daher schwer zu handhabende Stufe der Hexahydroverbindung X führt.

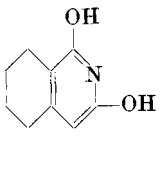
Cyclohexanon-(1)-carbonester-(2) (V) gibt bei der Kondensation mit Cyanacetamid das 1,3-Dioxy-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolin (VI)[4]), das durch saure Verseifung und Decarboxylierung in 1,3-Dioxy-bz-tetrahydro-isochinolin (VII) übergeht:



V

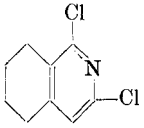


VI



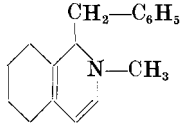
VII

VII wird durch Enthalogenierung der mit Phosphoroxychlorid bei 150° bereiteten 1,3-Dichlorverbindung VIII in Bz-Tetrahydro-isochinolin (IX)[5]) übergeführt:



VIII

IX

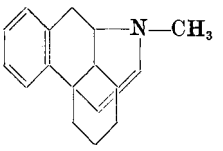


X

[3]) R. Grewe, A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).
[4]) S. a. U. Basu, J. Indian chem. Soc. **8**, 320 (1931).
[5]) S. a. E. Schlittler, R. Merian, Helv. chim. Acta **30**, 1339 (1947).

Das aus IX bereitete Jodmethylat lagert Benzyl-magnesiumbromid an zu dem unbeständigen 1-Benzyl-N-methyl-hexahydro-isochinolin (X), dessen partielle Hydrierung schließlich zur „Vorstufe", dem 1-Benzyl-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (III) führt.

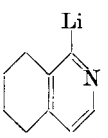
Bei der bereits im Jahre 1947 in Elberfeld durchgeführten Nacharbeit dieser ersten Greweschen Synthese waren experimentelle Einzelheiten dieses Verfahrens noch nicht bekannt. Zunächst mißlang daher die Cyclisierung der Vorstufe III zum N-Methyl-morphinan, da nur bis zu 6 Stunden anstatt der benötigten drei Tage mit Phosphorsäure auf 150° erhitzt worden war. Trotzdem gelang es damals, zum N-Methyl-morphinan zu gelangen durch die Beobachtung, daß bei bereits 5-stündigem Erhitzen der Hexahydrobase X mit Phosphorsäure auf 120° ein Basengemisch entsteht, in dem ein nicht näher charakterisiertes Dehydro-N-methyl-morphinan (XI) enthalten sein muß, da das rohe Cyclisierungsprodukt nach Auf-



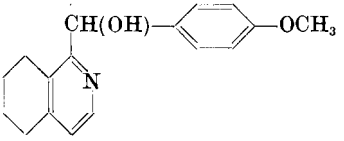
XI

nahme von 1 Mol Wasserstoff ein Gemisch von Basen ergibt, aus dem N-Methyl-morphinan (IV) unschwer als Pikrat abtrennbar ist.

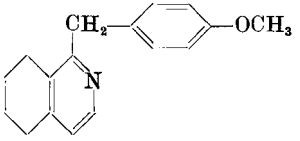
Da sich die Mono- bzw. Dimethoxybenzylhalogenide mit nur schlechten Ausbeuten bzw. überhaupt nicht in die zugehörigen Aryl-magnesium-halogenide überführen lassen, haben R. Grewe u. Mitarb.[6]) zur Darstellung der Oxy-



XII



XIII



XIV

morphinane den Weg über die aus Bz-Tetrahydro-isochinolin (IX) über die 1-Amino- und 1-Brom-Verbindung bereitete 1-Lithium-Verbindung (XII) beschritten, die beim Umsatz beispielsweise mit Anisaldehyd zum Carbinol XIII führt, das zum 1-(p-Methoxybenzyl)-bz-tetrahydro-isochinolin (XIV) abwandelbar ist.

Diese Reaktionsfolge führte bei Anwendung von Veratrumaldehyd schließlich zu der wissenschaftlich bedeutsamen Synthese des Tetra-

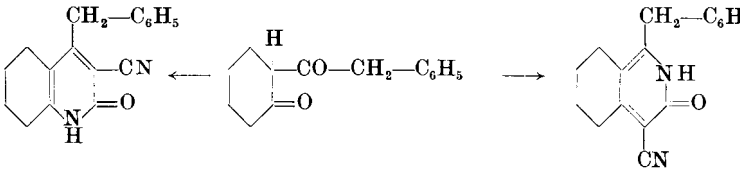
[6]) R. Grewe, A. Mondon, E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

hydro-desoxycodeins (4-Oxy-3-methoxy-N-methyl-morphinan) und damit zu einem absoluten Beweis für die Robinsonsche Formel des Morphingerüsts. Dennoch ist auch diese Synthese der Oxymorphinane zur technischen Darstellung dieser Verbindungsklasse aus naheliegenden Gründen unbrauchbar.

Unsere Versuche zur Entwicklung technisch durchführbarer Synthesen der Morphinane waren von Anbeginn an darauf abgestellt, insbesondere die technisch unbefriedigende nachträgliche Einführung des 1-Benzyl-Restes in das bereits fertige Isochinolingerüst durch direkte Synthesen geeigneter 1-Benzyl-isochinolinderivate zu ersetzen, da nur auf diesem Wege eine wesentliche Vereinfachung des Syntheseweges möglich erschien. Es ist gelungen, dieses Ziel auf drei verschiedenen Wegen zu erreichen.

II. Synthese, ausgehend von 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2)

Die erste der entwickelten neuen Synthesen stellt eine vereinfachende Variante der heute bereits klassischen ersten Greweschen Synthese der Vorstufe dar. Ausgehend von dem durch Esterkondensation von Phenylessigester mit Cyclohexanon erhaltenen 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV) waren bei der Kondensation mit Cyanacetamid rein schematisch sowohl die Bildung von 3-Cyan-4-benzyl-bz-tetrahydro-chinolon-(2) (XVI) als auch von 1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII) zu erwarten.

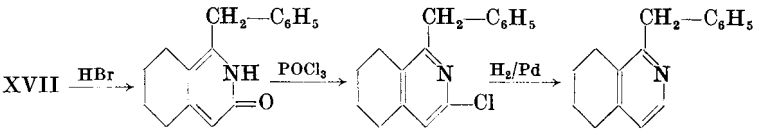


XVI XV XVII

Der Versuch ergab nun, daß bei der Kondensation von XV mit Cyanacetamid mit 85% Ausbeute ein einheitliches Kondensationsprodukt entsteht, das analog der ersten Greweschen Synthese zum zugrundeliegenden Heterocyclus abgewandelt wurde. Die erhaltene substituierte Pyridinbase erwies sich nun als identisch mit dem von R. Grewe[7]) über 1-Lithium-bz-tetrahydro-isochinolin dargestellten 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX). Bei der Kondensation von 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV) mit Cyanacetamid

[7]) R. Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

entsteht daher ausschließlich das 1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII), dessen Abwandlung zum Heterocyclus daher folgendermaßen formulierbar ist[8]):

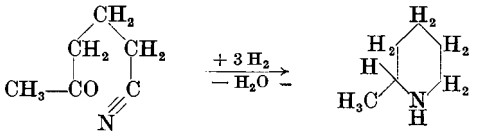


XVIII XIX XX

Da sich die Pyridinbase XX auf verschiedenen Wegen in die „Vorstufe", das 1-Benzyl-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (III) überführen läßt, bedeutet die beschriebene Synthese eine wesentliche Vereinfachung der bis dahin bekannten Verfahren, da die nachträgliche Einführung des Benzylrestes in das Bz-Tetrahydroisochinolin hierbei vermieden wurde. Trotzdem konnte auch diese Synthese im Hinblick auf technische Belange noch nicht befriedigen.

III. Synthese, ausgehend von 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitril

Bereits frühzeitig war damit begonnen worden, synthetisch mögliche Wege ausfindig zu machen, die es gestatten würden, die im Jahre 1940 entwickelte Synthese von Piperidin-Derivaten[9]) durch katalytische Hydrierung von 1-Cyan-pentanon-(4) und seinen Derivaten, z. B.



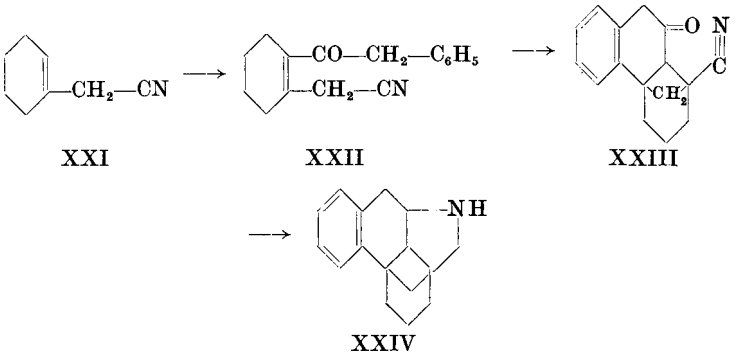
zur Synthese des Morphinans zu verwerten. Es erschien nun möglich, ein zu einer solchen hydrierenden Cyclisierung geeignetes Ketonitril dadurch zu gewinnen, daß man das leicht zugängliche Cyclohexenyl-acetonitril (XXI) der Darzens-Kondensation[10]) mit Phenacetylchlorid unterwirft. Dabei war es durchaus möglich, daß

[8]) DP-Anm. L 730 IVc/12p (2. 1. 1950).

[9]) H. Henecka, Chem. Ber. **82**, 104 (1949); DP-Anm. J. 68152 (F. 2858), IVa/12q (1. 11. 1940).

[10]) G. Darzens, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **150**, 707 (1910); H. Wieland, Bettag, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2246 (1922); s. a. E. E. Royals, C. M. Hendry, J. org. Chemistry **15**, 1147 (1950).

das zunächst zu erwartende 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) unter den Kondensationsbedingungen sich zum 13-Cyanmethyl-oktahydro-phenanthron-(9) (XXIII) cyclisiert, dessen Hydrierung unmittelbar zum Morphinan (XXIV) (bzw. Isomorphinan[11]) führen würde.



XXI XXII XXIII

XXIV

In eingehenden Versuchen ergaben sich als günstigste Bedingungen zur Kondensation von Phenacetylchlorid mit Cyclohexenylacetonitril die allmähliche Zugabe des Nitrils bei —20° zu einer Petroläther-Lösung des Säurechlorids bei Gegenwart von 2 Mol Aluminiumchlorid und Nachbehandlung des chlorhaltigen Kondensationsproduktes mit Dimethylanilin. Dabei entsteht bei einem etwa 55-proc. Umsatz des eingesetzten Nitrils mit 70—75% Ausbeute ein einheitliches hochsiedendes Öl, das sich als 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) erwies. Eine weitergehende Cyclisierung zum Oktahydro-phenanthren-Derivat XXIII findet auch bei Änderung der Kondensationsbedingungen nicht statt, eine Beobachtung, die mit der Feststellung von J. W. Cook und C. L. Hewett[12]) übereinstimmt, nach der auch bereits das einfache 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexen die Bogertsche Cyclisierung zum Oktahydro-phenanthron nicht eingeht.

Trotzdem stellt das 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) ein zur Synthese der Vorstufe wertvolles Zwischenprodukt dar. Behandelt man XXII bei Wasserbadtemperatur mit konz. Phosphorsäure, so findet bereits nach halbstündigem Erwärmen Isomerisierung statt zum 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVIII), das mit der aus 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) erhaltenen Verbindung identisch ist (vgl. S. 114)[13]).

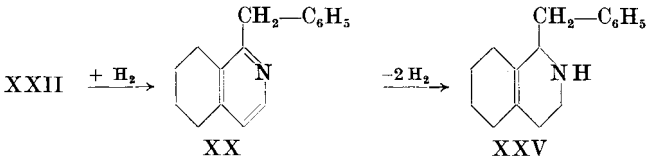
[11]) S. a. M. Gates u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. **70**, 2261 (1948); **72**, 1141 (1950); Experientia [Basel] **5**, 285 (1949).

[12]) J. chem. Soc. [London] **1933**, 1098.

[13]) DBP 830192 (20. 12. 1949).

Diese Ringschlußreaktion stellt einmal einen Konstitutionsbeweis für das Kondensationsprodukt aus Cyclohexenyl-acetonitril und Phenacetylchlorid dar; zum andern stellt diese Reaktion einen weiteren Beleg dar für die Richtigkeit der gegebenen Deutung des Verlaufs der Kondensation von Phenacetyl-cyclohexanon-(2) mit Cyanacetamid.

Die im Hinblick auf die Synthese der „Vorstufe" wichtigste Reaktion tritt nun beim Druck-hydrieren des 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-(2)-acetonitrils über Raney-Nickel als Katalysator ein: unter Zwischenbildung von 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX) entsteht bei 80—90° in methanolischer Lösung mit 75—80-proc. Ausbeute direkt die „Nor-vorstufe", das 1-Benzyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (XXV)[14]), das leicht zur „Vorstufe" III methylierbar ist.



Der experimentelle Beweis für die Zwischenbildung von XX und damit für die Cyclisation nach Aufnahme von bereits einem Mol Wasserstoff läßt sich leicht erbringen: XX entsteht als einziges basisches Hydrierungsprodukt beim Behandeln von XXII mit Wasserstoff über Raney-Nickel in methanolischer Lösung in der Schüttelente. Die so erhaltene Verbindung XX erwies sich in allen Stücken als identisch mit dem bereits durch Abwandlung des Kondensationsproduktes aus 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) und Cyanacetamid erhaltenen 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin; es geht beim Hydrieren über Raney-Nickel unter Druck bei 80—90° in die „Nor-vorstufe" XXV über.

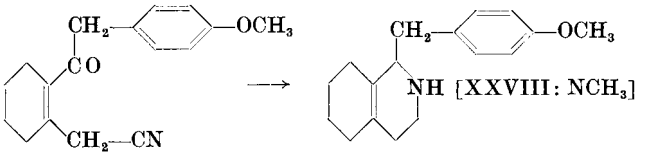
Damit war, ausgehend vom Cyclohexanon, ein einfaches und technisch leicht durchführbares 4-Stufenverfahren zur Synthese der „Vorstufe" III gefunden. Die technische Brauchbarkeit des Verfahrens ließ sich leicht erbringen durch die Darstellung einer größeren Menge *d,l*-N-Methyl-morphinan, das über das *d*-Tartrat zur bisher nicht beschriebenen *l*-Base, $[\alpha]_{20}^{D} = -56°$ (Alkohol) gespalten wurde.

IV. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan

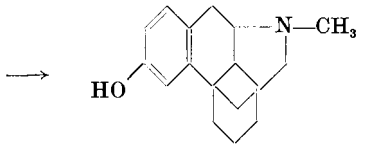
Bereits frühzeitig war damit begonnen worden, die zuvor geschilderte, technisch brauchbare Synthese der „Vorstufe" des N-Methyl-morphinans auszudehnen auf die Darstellung des 1-(p-

[14]) DBP. 834103 (3. 1. 1950).

Methoxybenzyl)-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolins (XXVII), dessen N-Methylderivat (XXVIII) beim Morphinan-Ringschluß zum 3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX) führt.



XXVI XXVII



XXIX

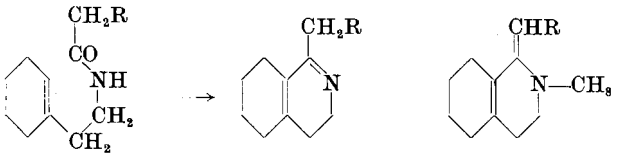
Trotz mannigfacher Variation der Kondensationsbedingungen ist es jedoch bisher nicht gelungen, die so glatt verlaufende Kondensation des Phenacetylchlorids mit Cyclohexenyl-acetonitril bei Verwendung von p-Methoxyphenacetylchlorid in präparativ ergiebiger Weise zu verwirklichen; es entstehen hierbei in der Hauptsache Produkte der Selbstkondensation der p-Methoxyphenyl-essigsäure. Auch auf anderen, synthetisch möglichen Wegen ließ sich XXVI in reiner Form nicht gewinnen.

Während der Durchführung dieser Versuche waren durch Veröffentlichungen aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Hoffmann-La Roche, AG.[15]) die ersten Synthesen des überraschend hoch morphinähnlich wirksamen 3-Oxy-N-methyl-morphinans bekannt geworden. Die Schweizer Bearbeiter der Morphinan-Chemie hatten das 3-Oxy-N-methyl-morphinan zunächst in sehr schlechter Ausbeute auf dem ursprünglichen Greweschen Weg, ausgehend vom p-Methoxybenzyl-magnesium-bromid erhalten; eine bessere Synthese stellt die Einführung der 3-Oxygruppe auf dem Diazowege dar, entweder in die „Vorstufe" oder auch in das N-Methyl-morphinan selbst. Kurz danach hat auch R. Grewe[16]) die Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans auf dem Weg über 1-Lithium-bz-tetrahydro-isochinolin beschrieben.

Im Jahre 1950 haben dann O. Schnider und J. Hellerbach[17]) eine neue Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans beschrieben. Durch Übertragung der bekannten Bischler-Napieralskyschen Isochinolin-Synthese auf das Cyclohexenyl-äthylamin wurde eine neue Synthese der zum Morphinan-Ringschluß benötigten „Vorstufe" ermöglicht: Die Cyclisierung des aus Cyclohexenyl-äthylamin und p-Methoxyphenyl-essigsäure erhaltenen Amids XXX (R =

[15]) O. Schnider, A. Grüssner, Helv. chim. Acta **32**, 821 (1949).
[16]) R. Grewe u. Mitarb. Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).
[17]) O. Schnider, J. Hellerbach, Helv. chim. Acta **33**, 1437 (1950).

p-C_6H_4—OCH_3) mit Phosphoroxychlorid führt zur unbeständigen Hexahydro-base XXXI, die katalytisch zur „Nor-vorstufe" hydriert und anschließend zur „Vorstufe" methyliert wird.



XXX XXXI XXXII

Die technische Brauchbarkeit dieser Synthese wird eingeschränkt durch die Tatsache, daß auch hier, ähnlich wie bei der ersten Greweschen Synthese, die Stufe einer leicht veränderlichen Hexahydrobase durchschritten werden muß.

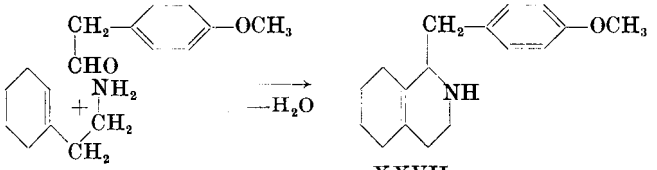
Geht man von dem durch $LiAlH_4$-Reduktion von N-Formyl-cyclohexenyl-äthylamin erhaltenen N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin aus, so erhält man beim Ringschluß mit Phosphoroxychlorid eine nunmehr beständige Base mit exocyclischer Doppelbindung (XXXII), deren partielle Hydrierung direkt zur „Vorstufe" führt[18]).

Eine wissenschaftlich interessante Variante dieses Synthesewegs haben kurz danach auch R. Grewe und Mitarb.[19]) beschrieben.

In Elberfeld ist es nun gelungen, eine wesentlich einfachere und besonders glatt verlaufende Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans zu entwickeln. Die Planung dieser Synthese entsprang der Vorstellung, daß ein einfacher Weg zum gesteckten Ziel darin bestehen müßte, solche Reaktionen zur Darstellung der Vorstufe heranzuziehen, die vermutlich auch bei der Biogenese der Isochinolin-Alkaloide eine Rolle spielen. Wie C. Schöpf und W. Salzer[20]) gezeigt haben, verläuft die Biogenese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-Alkaloide mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine Pictet-Spengler-Synthese[21]): Kondensation von β-(Dioxyphenyl)-äthylaminen mit Dioxyphenyl-acetaldehyden, eine Reaktion, die unter zellmöglichen Bedingungen bei p_H 3 bis 7 sehr glatt verläuft. Überträgt man diese bisher nur bei rein aromatischen β-Phenyl-äthylaminen durchgeführte Reaktion auf die Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd, so war bei der Annahme eines der Pictet-Spengler-Synthese gleichartigen Reaktionsablaufs die unmittelbare Bildung

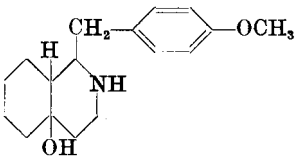
[18]) O. Schnider, J. Hellerbach, Helv. chim. Acta **34**, 2218 (1951).
[19]) R. Grewe, H. Pohlmann, M. Schnoor, Chem. Ber. **84**, 527 (1951).
[20]) Liebigs Ann. Chem. **544**, 1 (1940).
[21]) Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2030 (1911); s. a. Organic Reactions VI, 151.

der „Nor-vorstufe" (XXVII) des 3-Oxy-N-methylmorphinans zu erwarten:



XXVII

Um die Selbstkondensation des p-Methoxyphenyl-acetaldehyds möglichst hintanzuhalten, wurde nicht der freie Aldehyd, sondern seine leicht darstellbare und beständige Bisulfit-verbindung[22]) unter solchen Bedingungen mit Cyclohexenyl-äthylamin umgesetzt, daß jeweils nur geringe Mengen des Aldehyds frei vorlagen. Es wurde daher eine ungefähr 0,2-molare wäßrige Lösung des Hydrochlorids des Cyclohexenyl-äthylamins mit der äquivalenten Menge p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfit bei 80—90° und p_H 3—4 zur Reaktion gebracht, derart, daß durch allmähliche Zugabe von Salzsäure die gewünschte $H^{\oplus}$-Konzentration stets erhalten blieb. Der Versuch zeitigte ein zunächst unerwartetes Ergebnis: Nach 2-tägigem Erhitzen wurde aus der klaren wäßrigen Lösung mit 25—30-proc. Ausbeute eine schön kristallisierende Base erhalten, die jedoch nach der Analyse ein Mol Wasser mehr enthält als das zunächst erwartete $\Delta^{9,10}$-Oktahydro-derivat. Da die neue Base verd. Säuren und Laugen gegenüber von bemerkenswerter Beständigkeit ist, kann eine einfache Addition beider Komponenten zu einem Aldehyd-ammoniak nicht vorliegen; es handelt sich vielmehr sehr wahrscheinlich um ein gegenüber verd. Säuren stabiles Hydratationsprodukt der $\Delta^{9,10}$-Oktahydrobase, das 1-(p-Methoxybenzyl)-10-oxy-dekahydro-isochinolin[23]) (XXXIII).



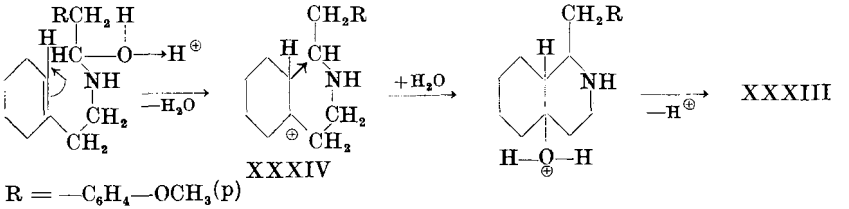
XXXIII

[22]) R. B. Loftfield, J. Amer. Soc. **72**, 2500 (1950).

[23]) Wie wir durch einen am 10. 1. 1952 bei den Farbenfabriken Bayer gehaltenen Vortrag erfuhren, hatte R. Grewe unabhängig von uns durch Kondensation des nicht substituierten Phenylacetaldehyds mit Cyclohexenyl-äthylamin in konz. Salzsäure eine ebenfalls kristallisierte Base erhalten, der er die Konstitution eines 1-Benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolins zuerteilte. (Siehe a. die inzwischen erschienene Arbeit von R. Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **581**, 85 (1953)).

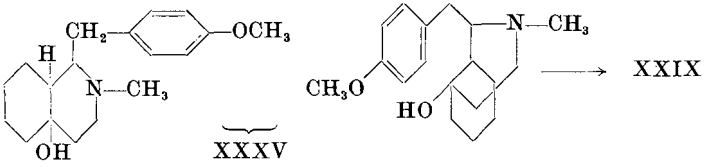
Nach eigenen Versuchen tritt jedoch mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd unter analogen Bedingungen Verharzung ein.

Die daneben noch mögliche Konstitution als 9-Oxyverbindung läßt sich durch Zergliederung des Mechanismus der Umsetzung ausschließen: Unter dem katalytischen Einfluß der $H^{\oplus}$-Ionen tritt zunächst Cyclisation des primär entstehenden Aldehydammoniaks unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Polarisation der Doppelbindung zu einem Kation XXXIV ein, das in 10-Stellung ein Mol Wasser wiederum aufnimmt und unter Wiederabgabe eines Protons in die 10-Oxyverbindung übergeht.

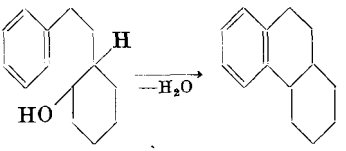


R = —C_6H_4—OCH_3(p)

Ein experimenteller Beweis der angenommenen Konstitution ist darin zu erblicken, daß die aus XXXIII erhaltene N-Methyl-verbindung XXXV beim Behandeln mit kochender Bromwasserstoffsäure in 3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX) übergeht[24]).

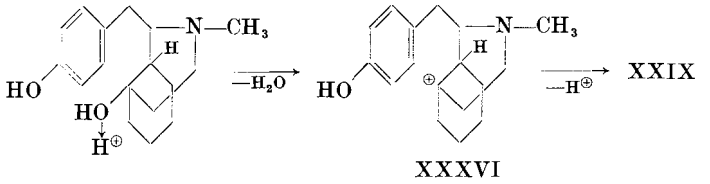


Ähnlich wie der Grewesche Morphinan-Ringschluß der ungesättigten $\Delta^{9,10}$-Vorstufen eine Variante des Ringschlusses nach M. T. Bogert ist, stellt die Cyclisierung der gesättigten 10-Oxy-Vorstufen einen modifizierten Bardhan-Sengupta[25])-Ringschluß dar: Cyclisierung eines geeignet substituierten 1-(β-Phenyläthyl)-cyclohexanol-(2) unter dem Einfluß starker Säuren zum Oktahydrophenanthren:



[24]) DP-Anm. F. 8232 IVc/12p (28. 1. 1952).
[25]) J. chem. Soc. [London] **1932**, 2520.

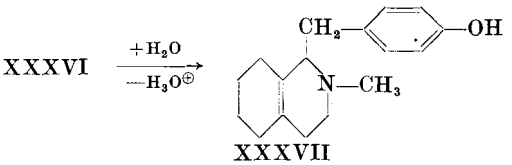
Die Reaktion verläuft bei der Cyclisierung der 10-Oxy-Vorstufe XXXV nach der zunächst eintretenden Verseifung der Methoxygruppe wohl in der Weise, daß nach Aufnahme eines Protons durch die 10-Oxygruppe Wasserabspaltung eintritt zu einem XXXIV entsprechenden, den Übergangszustand charakterisierenden Kation XXXVI, das dann in das Morphinan-system übergeht:



XXXVI

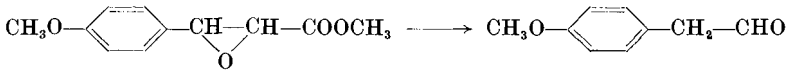
Das gleiche Kation XXXVI entsteht auch aus der entsprechenden, zur Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan bisher benutzten $\Delta^{9,10}$-Vorstufe durch Polarisierung der Doppelbindung unter Aufnahme eines Protons[25a]).

Bei nur kurzem Kochen der 10-Oxy-Vorstufe XXXV mit Bromwasserstoffsäure bis zur Beendigung der Brommethyl-Abspaltung entsteht daher beim Verdünnen mit Wasser das 1-(p-Oxybenzyl)-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (XXXVII):



XXXVII

Bei der weiteren Ausgestaltung der Synthese wurde dann gefunden, daß es nicht notwendig ist, von fertig gebildetem p-Methoxyphenyl-acetaldehyd bzw. seiner Bisulfitverbindung auszugehen; die Synthese gelingt vielmehr besonders glatt dann, wenn man an Stelle des Aldehyds den aus Anisaldehyd und Chloressigester unter der Wirkung von Natriumalkoholat leicht darstellbaren p-Methoxyphenyl-glycidester (XXXVIII) verwendet, der unter den Reaktionsbedingungen bei p_H 3—4 langsam in p-Methoxyphenyl-acetaldehyd übergeht.



XXXVIII

[25a]) Zum Mechanismus der Cyclisierung von β-Phenyläthyl-cyclohexanolen s. a. R. P. Barnes u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **71**, 2644 (1949), **75**, 3004 (1953).

Auf diese Weise erzielt man bei der Kondensation mit Cyclohexenyl-äthylamin eine Steigerung der Ausbeute an 1-(p-Methoxybenzyl)-10-oxy-dekahydro-isochinolin auf rund 40% d. Th.[26]).

Mit dieser Synthese konnte so, ausgehend vom Cyclohexanon, erstmalig ein besonders glatt durchführbares, über nur wenige Zwischenstufen führendes Verfahren zur Herstellung von 3-Oxy-N-methyl-morphinan entwickelt werden, das in seiner leichten technischen Realisierbarkeit allen bisher bekannten Verfahren überlegen ist.

Bei der Cyclisierung der 10-Oxy-Vorstufe XXXV gewinnt man das 3-Oxy-N-methylmorphinan mit einer Ausbeute von rund 30% d. Th. Aus den Mutterlaugen dieser in Methanol schwer löslichen Verbindung vom Schmp. 251°, die wahrscheinlich als Verbindung vom *cis*-Dekalin-Typ in ihrer Konfiguration den natürlichen Morphium-Alkaloiden entspricht, läßt sich eine analgetisch unwirksame Verbindung vom Schmp. 197—198° isolieren[27]), und zwar in ungefähr gleicher Menge. Ob es sich hierbei um die an C_{14} epimere Verbindung oder um ein Strukturisomeres handelt, ist noch nicht entschieden.

Beschreibung der Versuche

1. d,l-N-Methyl-morphinan aus 1-Benzyl-N-methyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (X)

19,5 g X[28]) werden in 100 ccm sirupöser Phosphorsäure 5 Stunden auf 120° erhitzt. Man verdünnt mit Wasser, macht mit Ammoniak die Base frei, nimmt mit Äther auf, löst den Rückstand der Ätherlösung (18 g) in 60 ccm Eisessig und hydriert in der Schüttelente über 500 mg PtO_2, wobei 760 ccm H_2 aufgenommen werden. Man verdünnt abermals mit Wasser, macht die Base mit verd. Ammoniak frei, nimmt mit Äther auf und destilliert den Rückstand der Ätherlösung, wobei man nach einem tiefersiedenden Vorlauf bei 145—147°/1,5 4 g eines hellen Öles erhält, das mit einer Lösung von 4,5 g Pikrinsäure in 50 ccm Alkohol in das Pikrat übergeführt wird. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 3,4 g Pikrat vom Schmp. 173—175°, das mit dem Pikrat des *d,l*-N-Methylmorphinans identisch ist.

Base aus Pikrat: Sdp. 157°/2,5; Schmp. 60—62°.

---

[26]) DP-Anm. F. 8634 IVc/12p (14. 3. 1952).

[27]) Ein weiteres, nur in sehr geringer Menge erhaltenes Isomeres vom Schmp. 237°, das im Gegensatz zur Verbindung vom Schmp. 197—198° wiederum analgetisch wirksam ist, beschreiben O. Schnider und J. Hellerbach, Helv. chim. Acta **33**, 1442 (Fußn.) (1950). Auch wir fanden bei der fraktionierten Kristallisation eine Fraktion vom Schmp. 237°, die sich jedoch nach sorgfältiger weiterer Fraktionierung als Gemisch erwies.

[28]) R. Grewe u. Mitarb., Chem. Ber. **81**, 284 (1948).

2. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2)

1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV)

Zu einer Suspension von 108 g (2 Mol) trockenem Natriummethylat in 500 ccm trockenem Benzol gibt man tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser innerhalb 5—6 Stunden ein Gemisch von 200 g Cyclohexanon und 300 g Phenylessigsäure-methylester, wobei allmählich eine hellrote Lösung entsteht. Man läßt danach 24 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluß bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Eintragen in ein Gemisch von Eis und 400 ccm verd. Schwefelsäure (20%) trennt man ab, wäscht die benzolische Lösung nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung, verdampft das Benzol i. V. bei 40° und fraktioniert den Rückstand i. V. Nach einem Vorlauf von 170 g, der aus dem nicht umgesetzten Gemisch der Ausgangsmaterialien besteht, erhält man 128 g 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) vom Sdp. 135 bis 138°/0,3 als hellgelbes Öl.

Gibt in Methanol mit 1-proc. methanolischer Eisen(III)-chloridlösung eine blaustichig-weinrote Färbung.

Kupfer(II)-Salz. Schmp. 153—154° (aus Äther/Petroläther), graue Kristalle.

$(C_{14}H_{15}O_2)_2Cu$ (493,8)	Ber.	C 68,04	H 6,12	Cu 12,87
	Gef.	» 68,16	» 6,24	» 12,90

1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII)

In eine siedende Suspension von 160 g (1,16 Mol) Kaliumcarbonat in 2 l Aceton trägt man unter Rühren 91 g (1,085 Mol) Cyanacetamid ein, kocht $^1/_2$ Stunde, tropft dann 216 g (1,0 Mol) 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) innerhalb $^1/_2$ Stunde zu und kocht schließlich unter kräftigem Rühren 12 Stunden am Rückfluß. Danach destilliert man etwa 1,5 l Aceton ab, trägt den Rückstand in etwa 3 l Wasser ein und säuert vorsichtig unter Rühren mit verd. Salzsäure an. Das so erhaltene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 256 g vom Schmp. 230—245°. Nach Umkristallisieren aus Eisessig 223 g vom Schmp. 245—248°. Ausbeute 84,3% d. Th., farblose, feine Kriställchen.

$C_{17}H_{16}ON_2$ (264,1)	Ber.	C 77,24	H 6,10	N 10,61
	Gef.	» 77,05	» 6,46	» 10,28

1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVIII)

25 g XVII werden in 200 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung zum Sieden erhitzt (12—15 Stunden). Beim Abkühlen der erhaltenen Lösung tritt Kristallisation ein. Man saugt ab, digeriert den erhaltenen Niederschlag mit verd. Natriumacetatlösung auf dem Wasserbad, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus 50-proc. Essigsäure um.

Schmp. 245°; Ausbeute 20,9 g; gibt, gemischt mit XVII, starke Depression.

$C_{16}H_{17}ON$ (239,2)	Ber.	C 80,29	H 7,17	N 5,86
	Gef.	» 80,12	» 7,46	» 5,99

1-Benzyl-bz-tetrahydro-3-chlor-isochinolin (XIX)

50 g XVIII werden in 250 ccm Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erwärmt. Die erhaltene Lösung wird,

verteilt auf mehrere Bombenrohre, 5 Stunden auf 150—155° erhitzt. Man verdampft danach den Überschuß Phosphoroxychlorid i. V., löst den Rückstand in wenig Methylenchlorid, schüttelt mit Eiswasser, nimmt mit Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser, entsäuert mit Natriumbicarbonatlösung und destilliert den Rückstand der zuvor getrockneten (Na_2SO_4) Ätherlösung. Sdp. 162°/0,03; kristallisiert sofort. Aus Äther/Petroläther. Schmp. 87—88°; Ausbeute 45,5 g, 84,6% d. Th.

$C_{16}H_{16}NCl$ (257,6)	Ber.	C 74,53	H 6,26	N 5,44	Cl 13,77
	Gef.	» 74,24	» 6,21	» 5,36	» 13,98

1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX)

50 g XIX werden in 250 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 g 5-proc. Pd-Tierkohle mit Wasserstoff geschüttelt. Die ber. Menge Wasserstoff wird innerhalb 1—2 Stunden aufgenommen. Man trennt vom Kontakt ab, verdampft das Methanol i. V., löst den kristallinen Rückstand in Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure, filtriert von einer geringen Menge Ausgangsmaterial ab und isoliert aus der klaren Lösung die Base wie üblich.

Sdp. 143°/0,3; helles, etwas dickflüssiges Öl. Ausbeute 36 g, 83% d. Th.

$C_{16}H_{17}N$ (223,1)	Ber.	N 6,28	Gef. N 6,45

Pikrat. Schmp. 132—133° (R. Grewe u. Mitarb.[29]) Schmp. 131,5°).

$C_{22}H_{20}O_7N_4$ (452,4)	Ber.	C 58,40	H 4,46	N 12,38
	Gef.	» 58,33	» 4,68	» 12,37

Sulfat Schmp. 214°; [29]) Schmp. 214°.

Über die Umwandlung von XX in die Vorstufe III s. S. 125.

3. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-2-acetonitril

1-Phenacetyl-$\Delta^{1,2}$-cyclohexenyl-2-acetonitril (XXII)

In einem mit kräftigem Rührwerk versehenen Kolben wird unter gutem Rühren eine Mischung von 270 g feinpulverisiertem Aluminiumchlorid und 1 l Petroläther unter Kühlung mit Kältemischung zunächst mit 155 g Phenacetylchlorid und danach innerhalb etwa 2 Stunden mit 121 g Cyclohexenyl-acetonitril versetzt. Es entsteht allmählich eine sehr zähe, gelbe Masse, die nach etwa $^1/_2$ Stunde nach Beendigung des Zutropfens nur noch schwierig durch den Rührer zerteilbar ist. Man läßt nun ohne zu rühren zunächst noch einige Stunden in der Kältemischung stehen und kühlt über Nacht mit Eiswasser. Man gießt danach die Petrolätherschicht, die nur wenig nicht umgesetztes Nitril enthält, ab, zerlegt die gelbe Paste vorsichtig mit Eis und verd. Salzsäure, nimmt das ausgeschiedene Öl mit Äther auf, wäscht zunächst mit 5-proc. Salzsäure, danach gründlich mit Wasser, trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat und verdampft den Äther, zuletzt i. V. bei 40°. Der ölige Rückstand wird mit 200 ccm Dimethylanilin 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man auf Eis/1 l verd. Schwefelsäure (20%), nimmt das Öl mit Äther auf, wäscht mit 5-proc. Schwefelsäure, danach mit Wasser, entsäuert mit Bicarbonat und fraktioniert den Rückstand der zuvor mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung. Neben 53,9 g wiedergewonnenem Nitril erhält man 96 g der Verbindung XXII vom Sdp. 170—175°/0,02 als hellgelbes Öl. Im Kolben verbleiben 12 g Rückstand.

[29]) Liebigs Ann. Chem. **564**, 183 (1949).

Ausbeute 72,5% d. Th., bezogen auf die umgesetzte Menge (55%) des eingesetzten Nitrils.

$C_{16}H_{17}ON$ (239,1)	Ber.	C 80,29	H 7,17	N 5,86
	Gef.	» 80,11	» 7,19	» 5,78

Löst man 1 g XXII in 10 ccm sirupöser Phosphorsäure durch $^1/_2$-stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad, so erhält man nach dem Eingießen in Wasser eine reichliche Menge eines kristallinen Niederschlags, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 242° schmilzt. Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) XVIII vom Schmp. 245°.

1-Benzyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro- isochinolin (XXV)

100 g XXII werden in 350 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 g Raney-Nickel bei 70—90° und 50 Atm. H_2 hydriert. Nach $1^1/_2$ Stunden sind 72% der 3 Mol entsprechenden Menge Wasserstoff aufgenommen. Man saugt vom Nickel ab, verdampft das Methanol i. V. bei 40°, löst den Rückstand in Wasser unter Zugabe von 150 ccm 20-proc. Schwefelsäure, entfernt unlösliche Neutralteile (4,7 g) mit Äther und macht aus der klaren sauren Lösung mit Pottaschelösung die Base frei. Man nimmt mit Äther auf, wäscht mit wenig Wasser, klärt durch Schütteln mit Kochsalzlösung und destilliert den Rückstand der Ätherlösung.

Sdp. 138°/0,5; wasserhelles Öl; Ausbeute 74,2 g, 78,1% d. Th.

$C_{16}H_{21}N$ (227,2)	Ber.	C 84,51	H 9,30	N 6,19
	Gef.	» 84,36	» 9,15	» 6,00

Pikrat. Fällt aus Äther mit Schmp. 151—154°; nach Umkristallisieren aus Methanol 155—157°; (R. Grewe[29]) gibt Schmp. 152°)

Erhitzt man 5 g XXV mit 100 ccm Phosphorsäure 12 Stunden auf 120°[29]), so erhält man nach üblicher Aufarbeitung 3,2 g einer Base vom Sdp. 135°/0,6. Das aus Äther gefällte *Pikrat* schmilzt zunächst bei 185—187°; kristallisiert man aus Methanol um, so erhält man Kristalle vom Schmp. 195°. Die Schmelze wird bei etwa 170° wieder fest und schmilzt dann bei 205°. Dieses Verhalten ist charakteristisch für das Pikrat des Morphinans.

Hydriert man 10 g XXII in methanolischer Lösung in der Schüttelente über 1—2 g Raney-Nickel, so erhält man nach Aufnahme von etwa 1 Mol Wasserstoff nach üblicher Aufarbeitung eine Base vom Sdp. 147°/1,0 (3,6 g), deren Pikrat bei 130—132° schmilzt und identisch ist (Mischschmp.) mit dem Pikrat des 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolins (XX) vom Schmp. 132—133°.

Hydriert man diese Base in methanolischer Lösung über Raney-Nickel bei 70—90° und 50 Atm. H_2, so erhält man das zuvor beschriebene 1-Benzyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (Schmp. und Mischschmp. der Pikrate).

1-Benzyl-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (III)

In 120 g technischer Ameisensäure (~ 84%) werden allmählich unter Kühlung 79,6 g XXV gelöst, dann auf einmal 39 g 30-proc. Formaldehydlösung zugegeben. Die erhaltene Lösung wird nach 2-stündigem Stehen 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei zu Beginn lebhafte CO_2-Entwicklung eintritt. Man versetzt danach mit 100 ccm 20-proc. Salzsäure, verdampft die Ameisensäure i. V., nimmt den Rückstand mit Wasser auf und isoliert die Base wie üblich.

Sdp. 134°/0,7; farbloses Öl; Ausbeute 73 g, 86,5% d. Th.

$C_{17}H_{23}N$ (241,4)	Ber.	C 84,59	H 9,60	N 5,80
	Gef.	» 84,60	» 9,60	» 5,78

Pikrat. Schmp. 134° (aus Methanol), identisch nach Schmp. und Mischschmp. mit dem Pikrat des nach R. Grewe u. A. Mondon[30]) erhaltenen 1-Benzyl-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolins.

N-Methyl-morphinan (IV)

Behandelt man 123,5 g III mit 1200 ccm Phosphorsäure (d = 1,917) in der durch R. Grewe u. A. Mondon[30]) beschriebenen Weise, so erhält man zunächst 104 g (84,2% d. Th.) einer bei 140—143°/0,5 siedenden Rohbase, aus der schließlich 97,5 g reines *d,l*-N-Methyl-morphinan-pikrat vom Schmp. 173—174° erhalten werden (40,5% d. Th.). Das durch Zerlegen des Pikrats erhaltene *d,l*-N-Methyl-morphinan zeigte den Sdp. 137°/0,5 und Schmp. 61—62°.

l-N-Methyl-morphinan. Löst man 10 g *d,l*-Base in 50 ccm Methanol, erhitzt zum Sieden, fügt 6,5 g *d*-Weinsäure hinzu, so erhält man nach Animpfen mit zuvor aus einer kleinen Probe bereiteten Kristallen 12,3 g eines feinkristallinen Tartrats, das unscharf nach Sintern bei 98—103° u. Zers. schmilzt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man schließlich 5 g des *l*-Base-*d*-tartrats vom Zers.pkt. 115—117°.

Die daraus abgeschiedene Base zeigt den Sdp. 140°/0,7; wasserhelles Öl, das zu Kristallen vom Schmp. 33—35° erstarrt.

$[\alpha]_{20}^{D} = -56°$ (Alkohol).

4. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan

p-Methoxyphenyl-glycidsäure-methylester (XXXVIII)

Zur Synthese dieses Glycidsäureesters ist es nicht notwendig, in Äther mit Natrium[31]), trockenem Natriummethylat oder mit Natriumamid zu arbeiten. Man kann vielmehr, wie dies bereits R. B. Loftfield[32]) beschrieb, in methanolischer Natriummethylatlösung die Kondensation des Anisaldehyds mit Chloressigester bewirken. Um die hierbei eintretende Nebenreaktion der Bildung von Methoxyessigester auszukompensieren, verwendet man pro Mol Anisaldehyd je $1^1/_2$ Mol Chloressigester und Natriummethylat.

Eine Natriummethylatlösung, die 69 g (3 Grammatome) Natrium enthält (hergestellt durch Lösen von 70 g Natrium in 1 l Methanol und Titration nach Filtration durch Glasfilter) wird auf —10° gekühlt und innerhalb 5—6 Stunden unter mäßigem Rühren mit einem Gemisch von 272 g (2 Mol) frisch dest. Anisaldehyd und 326 g (3 Mol) säurefreiem Chloressigsäuremethylester versetzt. Es entsteht eine nahezu farblose bis schwach gelbliche, noch gut rührbare Paste. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch etwa 2 Stunden bei —10° und läßt danach, ohne die Kühlung zu erneuern, über Nacht stehen. Am nächsten Morgen stellt man durch Zugabe von wenig Eisessig schwach sauer, trägt die Paste in 6 l schwach mit Essigsäure angesäuertes Wasser ein, saugt den kristallin abgeschiedenen Glycidester nach $^1/_2$-stündigem Stehen ab, wäscht mit Wasser und trocknet an der Luft. Ausbeute 360—390 g, 86,5—93,7% d. Th. Schmp. 60—62°; der Ester ist in hohem Vakuum unzersetzt destillierbar; Sdp. 145°/0,7.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208,1)	Ber.	C 63,43	H 5,81	OCH_3 29,82
	Gef.	» 63,21	» 5,79	» 29,70

[30]) Chem. Ber. **81**, 285 (1948).

[31]) Äthylester: K. W. Rosenmund, H. Dornsaft, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1740 (1919); s. a. DRP. 591452 (21. 3. 1930), I. G. Farbenindustrie AG.

[32]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 2500 (1950).

1-p-Methoxybenzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXIII)

a) Mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfit.

Zu einer Lösung von 220 g p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfit[32]) in 2200 ccm Wasser gibt man eine Lösung von 100 g (0,8 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin[17]) in 800 ccm n-Salzsäure, die mit Wasser auf 2 l aufgefüllt wurde. Man erwärmt danach unter Rühren auf 80—90° und tropft innerhalb 24 Stunden insgesamt 800 ccm n-Salzsäure zu, derart, daß der p_H der Lösung stets zwischen 3 und 4 liegt. Nach weiterem 24-stündigem Erhitzen gießt man nach dem Erkalten von einer geringen Menge Harz ab, klärt die farblose Lösung durch Ausschütteln mit Äther und macht die Base mit Pottaschelösung frei. Die zunächst ölige Ausscheidung erstarrt nach kurzer Zeit zu farblosen Kristallen. Nach 2-stündigem Stehen wird abgesaugt, mit Wasser und etwas Äther gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 67,8 g, 30,8% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Essigester oder verd. Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 152°.

$C_{17}H_{25}O_2N$ (275,2)	Ber.	C 74,13	H 9,16	N 5,09	OCH_3 11,27
	Gef.	» 73,94	» 9,17	» 5,09	» 11,35

b) Mit p-Methoxyphenyl-glycidsäureester.

In 20,145 l einer verd. wäßrigen Salzsäure, die 3,95 Mol HCl enthält, löst man 465 g (3,72 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin, fügt 774 g p-Methoxyphenyl-glycidsäure-methylester hinzu und verrührt 48 Stunden bei 80—90° bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung. p_H der Lösung 3—4. Nach dem Erkalten gießt man von einer geringen Menge harzigen Nebenprodukts ab, klärt die farblose Lösung durch Verrühren mit etwas Tierkohle, filtriert, überschichtet die nunmehr klare Lösung mit etwas Äther und macht die Base mit konz. Pottaschelösung frei. Die zunächst ölige Abscheidung erstarrt nach kurzer Zeit zu feinen, nahezu farblosen Kristallen, die sich in der Hauptsache an der Grenzfläche der Ätherschicht ansammeln. Das so erhaltene rohe 1-p-Methoxybenzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin wird nach 2-stündigem Stehen abgesaugt, mit Wasser und danach mit etwas Äther gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 413 g, 40,3% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol (1800 ccm Methanol, 2000 ccm Wasser) erhält man 373 g vom Schmp. 152°. Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

1-p-Methoxybenzyl-N-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXV)

Eine kalt bereitete Lösung von 20 g XXXIII in 100 ccm techn. Ameisensäure (etwa 84-proc.) wird mit 8 g 30-proc. Formaldehydlösung versetzt und nach 2-stünd. Stehen 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man verdampft danach die überschüssige Ameisensäure i. V., nimmt den Rückstand in Wasser auf, macht die Base mit Pottaschelösung frei und nimmt das sich abscheidende Öl mit Äther auf. Die nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene ölige Base läßt sich im hohen Vakuum destillieren. Sdp. 160—165°/0,01; sehr hochviskoses Öl, das nach Lösen in wenig Petroläther kristallisiert. Schmp. 65—66°.

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,2)	Ber.	C 74,68	H 9,41	N 4,84	OCH_3 10,72
	Gef.	» 74,47	» 9,32	» 4,90	» 10,63

Pikrat. Schmp. 153—156° (aus Methanol).

1-(p-Oxybenzyl)-N-methyl-$\Delta^{9,10}$-oktahydro-isochinolin (XXXVII)

11,1 g 10-Oxy-Vorstufe (XXXV) werden in 100 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure 20 Min. bis zur Beendigung der Gasentwicklung gekocht. Beim Eingießen der erkalteten Lösung in Eiswasser scheidet sich eine zähe Paste

ab, die beim Stehen kristallin wird. Man saugt ab, wäscht mit wenig Eiswasser und kristallisiert aus Methanol/Äther um. Auf diese Weise werden 3,7 g des Hydrobromids der Base XXXVII vom Schmp. 235—237° erhalten.

$C_{17}H_{24}ONBr$ (338,3)	Ber.	C 60,52	H 7,15	N 4,14	HBr 23,92
	Gef.	» 60,51	» 6,60	» 4,28	» 23,80

Gibt mit dem nach Schnider und Grüssner[15]) hergestellten Salz gleicher Konstitution keine Depression.

3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX)

150 g XXXV werden in 1500 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure (d = 1,49—1,50) gelöst und 6 Stunden gekocht. Darauf wird aus der hellgelb gefärbten Lösung die überschüssige Bromwasserstoffsäure i. V. bei 60—80° abdestilliert, der erhaltene Sirup in 300 ccm Methanol heiß gelöst und die so erhaltene Lösung unter Rühren mit 3 l Wasser verdünnt. Man überschichtet im Scheidetrichter mit Benzol-Butanol 1:1, macht die Base mit konz. Ammoniak frei und treibt die voluminöse amorphe Fällung durch Schütteln in die Benzol-Butanol-Schicht, was leicht vonstatten geht. Man trennt ab, schüttelt die wäßrige Schicht nochmals mit Benzol-Butanol durch, wäscht die vereinigten Lösungen zunächst mit Wasser, danach mit gesättigter Kochsalzlösung, filtriert durch Doppelfilter und verdampft danach die Lösungsmittel i. V. bei 50—60°. Der zurückbleibende, mit Kristallen durchsetzte Sirup wird mit 150 ccm Methanol aufgekocht, bis alle sirupöse Substanz gelöst ist. Das nach dem Erkalten erhaltene farblose Kristallisat wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol und danach mit Äther gewaschen. Rohausbeute 41,2 g, 31% d. Th.; Schmp. 250—251° (aus Methanol).

Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem nach Schnider und Grüssner[15]) erhaltenen 3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Die dunkelbraune Mutterlauge vom 3-Oxy-N-methyl-morphinan wird i. V. bei 40—50° zum Sirup verdampft und im Kolben mit 500 ccm Äther kräftig durchgeschüttelt, bis eine feine, anscheinend noch amorphe Verteilung des Sirups erreicht ist. Nach längerem Stehen im verschlossenen Kolben ist ein hellbrauner kristalliner Niederschlag entstanden, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Rohausbeute 38 g; Schmp. 187—193°. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Methanol lassen sich hieraus 20—25 g der reinen Verbindung vom Schmp. 197—198° abscheiden.

$C_{17}H_{23}ON$ (257,2)	Ber.	C 79,34	H 9,01	N 5,45
	Gef.	» 79,53	» 8,73	» 5,21

Durch Methylieren der Verbindung mit Diazomethan oder Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd erhält man den zugehörigen 3-Methyläther vom Schmp. 97—99°; Sdp. 156°/0,005.

$C_{18}H_{25}ON$ (272,2)	Ber.	C 79,36	H 9,27	N 5,15	OCH_3 11,66
	Gef.	» 79,17	» 9,14	» 5,50	» 11,33

Pikrat. Schmp. 196—197° (aus Methanol).

Über Peptidsynthesen. 8. Mitteilung

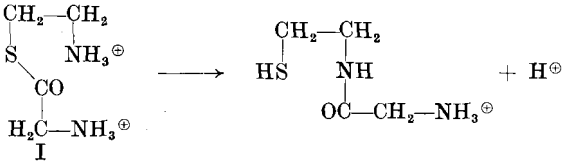
Bildung von S-haltigen Peptiden durch intramolekulare Wanderung von Aminoacylresten

Von *Theodor Wieland, Ekkehart Bokelmann, Lieselotte Bauer**), *Hans Ulrich Lang* und *Hans Lau*

(Aus dem Organ.-chem. Institut der Universität Mainz
und dem Institut für organ. Chemie der Universität Frankfurt/M.)

(Eingelaufen am 30. Juni 1953)
(Mit 3 Figuren im Text)

Bei unseren Studien über das Verhalten von S-Aminoacyl-Derivaten des Thiophenols[1]) und Mercaptoäthylamins (Cysteamin)[2]) gegenüber Basen hat sich die erwartete Labilität der S—CO-Bindung in mehrfacher Weise bestätigen lassen. Während zur hydrolytischen Abspaltung der Aminosäurereste vom Thiophenol ziemlich starkes Alkali benötigt wird, verläuft die Spaltung in Gegenwart von Ammoniak oder Aminen bzw. Estern oder Anionen von Aminosäuren viel rascher, wobei es zur Bildung von Amiden oder Peptiden kommt. Um das Mehrhundertfache wird die Geschwindigkeit der Spaltungsreaktion gesteigert, wenn sich, wie z. B. im S-Glycyl-Cysteamin (I) die Aminogruppe in derselben Molekel in räumlich idealer Nachbarschaft befindet. Dann tritt schon in schwach saurem Medium, obwohl hier nur ganz wenige Aminogruppen in der reaktionsfähigen freien Form vorliegen, eine Acylwanderung vom Schwefel zum Stickstoff ein, deren Geschwindigkeit in dem Maß größer wird, wie durch Senkung der H-Ionen Konzentration diejenige an freien NH_2-Gruppen des Cysteamins zunimmt. Als einziges Produkt entsteht dabei das Cysteamid des Glycins:



I

Leider ist es uns schon damals nicht gelungen, S-Aminoacyl-verbindungen des Cysteins zu isolieren, bei denen die geschilderte intramolekulare Wanderung der Synthese eines Cystein-peptids gleichkäme. Die zur Einführung der Aminoacylreste an den Sulfhydrylschwefel geübte Methode, Verschmelzen des Mercaptans mit einem Aminosäurechlorid-hydrochlorid, führte hier nicht zum gewünschten Erfolg. Mittlerweile ist es uns gelungen, eine wesentlich

*) Dissertation L. Bauer, Mainz 1953.

[1]) Th. Wieland, W. Schäfer u. E. Bokelmann, Liebigs Ann. Chem. **573**, 99, (1951); **576**, 104 (1952).

[2]) Th. Wieland u. E. Bokelmann, Liebigs Ann. Chem. **576**, 20 (1952).

mildere Methode zur Herstellung solcher empfindlicher Bindungen aufzufinden. Diese besteht in der Anwendung des S-Acylübertragungsprinzips aus den energiereichen Acylverbindungen des Thiophenols auf aliphatische Mercaptane, welches die gewünschte Synthese in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei schwach saurem p_H ermöglicht.

$$C_6H_5S—COR + HSR' \rightleftarrows C_6H_5SH + RCO—SR'$$

Da die Reaktion zu einem Gleichgewicht führt, wendet man vorteilhaft einen Überschuß des Acylierungsmittels an, wie am Beispiel der Synthese von S-Acetylglutathion[3]) oder S-Lactyl-glutathion[4]) beschrieben wurde. Diese Umacylierung läßt sich auch mit den Aminosäure-Derivaten des Thiophenols[1]) zur Ausführung bringen. So hat Herr Dr. W. Schäfer im Mainzer Institut vor längerer Zeit S-d,l-Methionyl- und S-d,l-Valyl-glutathion als Hydrochloride erhalten. Diese ergaben in wäßriger Lösung unter Zusatz tertiärer Basen Oligopeptide der aktiven Bausteine, reagierten aber mit anderen Aminosäuren zusammen in Gegenwart von Nierenhomogenat nicht mit Eindeutigkeit im erwarteten Sinn zu Peptiden, sondern verlieren ihren S-gebundenen Aminoacylrest durch Hydrolyse. Auch werden sie, wie im Laboratorium von F. Lynen gefunden wurde, durch eine Proteinfraktion aus Pferdeleber rasch gespalten, die weder S-Acetyl noch S-Lactyl-glutathion in nennenswertem Umfang anzugreifen vermag.

Wir haben alle S-Aminoacyl-verbindungen, deren Umlagerungsprodukte im folgenden beschrieben werden, auf diese Weise hergestellt. Beim Cystein hat indessen auch das Acyl-Übertragungsprinzip nicht zum gewünschten Produkt geführt; es war zwar papierchromatographisch im Ansatz von Valylthiophenol+Cystein eine Substanz festzustellen, die ihren Typ als S-Acyl-Verbindung durch die verzögerte Nitroprussid-Reaktion in Ammoniakatmosphäre verriet, doch war deren Konzentration so gering, daß auf die präparative Ausführung dieses Ansatzes verzichtet wurde. Den Grund für das Versagen der bewährten Arbeitsweise erblicken wir darin, daß man bei der S-Acylierung von Mercaptanen mit freier benachbarter Aminogruppe dafür zu sorgen hat, daß diese völlig als Kation vorliegt, da sonst die beschriebene intramolekulare Acyl-Wanderung vom Schwefel her abläuft, man also bei einem $p_H < 3$ arbeiten muß. Bei dieser H-Ionen-Konzentration geht aber die Reaktion zwischen Acyl-thiophenolen und Mercaptanen nicht mehr vor sich. Stumpft man andererseits auf ein höheres p_H ab, so bleibt der neu eingeführte Aminoacylrest nicht am S haften, sondern wandert zum N der Aminogruppe über, was im Falle des Cysteins eine Peptid-

[3]) Th. Wieland u. E. Bokelmann, Angew. Chem. **64**, 59 (1952).
[4]) Th. Wieland u. H. Köppe, Liebigs Ann. Chem. **581**, 1 (1953).

Synthese darstellt. So wurde Cystein in wenig Wasser, zusammen mit der äquivalenten Menge Valyl-thiophenol-HCl aufgelöst und bei 0° mit Na-Bicarbonat auf p_H 7,5 gebracht. Nach 2 Min. wurde durch Zusatz von Essigsäure die Reaktion unterbrochen und eine papierchromatographische Analyse angestellt, die neben wenig unverändertem Cystein und hydrolytisch abgespaltenem Valin einen neuen Ninhydrin- und Nitroprussid-positiven Fleck aufzeigte. Mit Mercuri-Salz konnte aus dem Ansatz ein schwerlösliches Merkaptid abgeschieden werden, das nach gründlichem Waschen und Zerlegen mit Schwefelwasserstoff nach Oxydation mit Jod als einheitliches Disulfid (von II) in Erscheinung trat (Fig. 1). Nach kurzer Hydrolyse mit Salzsäure ließen sich die Bausteine Cystein und Valin neben unverändertem Disulfid erkennen (II a in Fig. 1). Daraus folgt, daß am Cystein bei schwach alkalischer Reaktion innerhalb sehr kurzer Zeit eine Peptidsynthese in wäßriger Lösung dadurch zustande kommt, daß die SH-Gruppe primär den aktivierten Aminosäurebaustein aufnehmen und in noch rascher verlaufenden Folgereaktion auf die in derselben Molekel in günstiger Position befindliche Aminogruppe abgeben kann unter Bildung von N-Valyl-cyst(e)in (II):

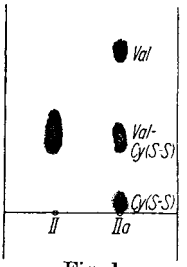
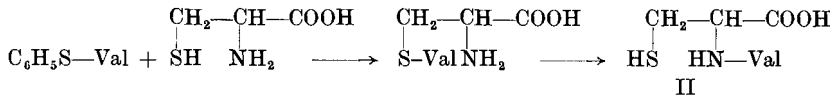


Fig. 1
Papierchromatogramm des nach 2 Min. bei 0° und p_H 7,5 aus Cystein + Valylthiophenol gebildeten Peptids (als S—S—Verb.) (II) und seines Partialhydrolysats (IIa). Lösungsmittel: sec. Butanol-Ameisensäure-Wasser (75:15:10).

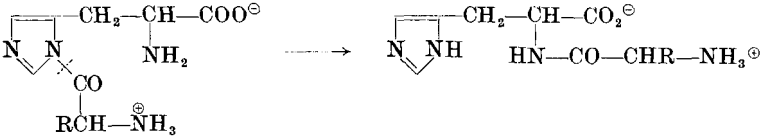


II

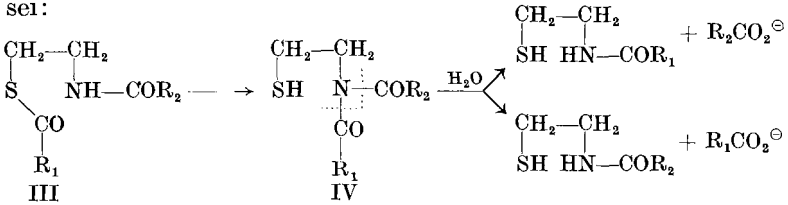
Von allen untersuchten schwefelfreien Aminosäuren gibt nur Glycin unter denselben Bedingungen Spuren von Valylglycin und unterscheidet sich so von den anderen aliphatischen Aminosäuren, wohl durch besonders leichte Zugängigkeit der NH_2-Gruppe. Schon beim Alanin bleibt, vielleicht aus Gründen sterischer Hinderung, jegliche Peptidsynthese in dieser kurzen Zeit aus. Interessanterweise ist am Histidin im analogen Ansatz die Bildung eines im Papierchromatogramm schneller wandernden Peptids mit positiver Diazoreaktion aufzufinden (G. Schneider). Dies steht in Übereinstimmung mit unserem Befund von der Funktion eines Imidazolstickstoffs als Träger energiereich-gebundener Acylreste[5]), die von hier aus leicht auf die Aminogruppe einer zweiten Aminosäure übertragen werden[6]). Hier befinden sie sich in idealer Nachbarschaft zur

[5]) Th. Wieland u. G. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **580**, 159 (1953).
[6]) M. Bergmann u. L. Zervas, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **175**, 145 (1928).

Aminogruppe derselben Molekel, so daß die Acylwanderung besonders leicht ablaufen wird:



Die enorme Bereitwilligkeit des Aminostickstoffs zur Acylaufnahme in α-Amino-β-mercaptoverbindungen hat uns weiterhin bewogen, das Verhalten von solchen S-Acyl-Derivaten des Cysteamins im H-Ionen abfangenden Medium zu untersuchen, bei denen die Aminogruppe durch einen Acylrest blockiert ist (III). Dabei war die Frage zu beantworten, ob das H-Atom eines acylierten Amins, das bekanntlich schwach saure Eigenschaften hat, dessen Ersatz durch einen zweiten Acylrest also der endothermen Synthese eines Säureanhydrids ähnelt, bei der erwähnten räumlichen Bevorzugung des Acyl-Donators durch den Acylrest vom Schwefel her ersetzbar sei:



Wählt man als Acylreste zwei solche, die keine weiteren reaktionsfähigen Gruppen tragen, so mag eine Entscheidung über die gestellte Frage durch die Isolierung des gemischten Di-acyl-imins (IV) aus dem Reaktionsansatz getroffen werden können. Allerdings steht hierbei zu befürchten, daß unter den zur Umlagerung günstigen alkalischen Bedingungen aus der Verbindung IV, in der ja beide Acylreste gleichermaßen energiereich gebunden sind, der eine oder andere hydrolytisch abgespalten wird, bevor eine Isolierung gelungen ist.

Während diesbezügliche Versuche noch im Gange sind, können wir heute über einige Untersuchungen berichten, die wir an Verbindungen des Typs III angestellt haben, bei dem entweder R_1 oder R_1 und R_2 die Gruppen einer oder zweier verschiedener Aminosäuren waren. In solchen Fällen, wo sich die Reaktionsprodukte durch die Ninhydrinreaktion bequemer auffinden lassen, waren allerdings einige Komplikationen, sekundäre Reaktionsabläufe vorauszusehen, deren Auswirkung die eindeutige Entscheidung zwar experimentell erschwert haben, jedoch geeignet erscheinen, einige Diskussionspunkte für den Ablauf der Synthese von Peptiden in wäßriger Lösung bei zellmöglichen p_H-Bedingungen zu liefern.

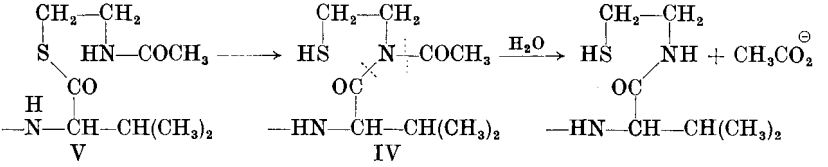
Es wurde zunächst das Verhalten von N-Acetyl-S-valyl-cysteamin·HCl

$$(CH_3)_2CH—CH(NH_2)—CO—S—CH_2—CH_2—NH—COCH_3 \cdot HCl$$
V

in Gegenwart der berechneten Bicarbonatmenge in Wasser untersucht. Die Verbindung V konnten wir in guter Ausbeute aus N-Acetyl-cysteamin und S-Valylthiophenol·HCl in wäßrig-methanolischer Lösung erhalten. Versetzt man eine 0,2n-Lösung der Verbindung mit der äquivalenten Menge an Na-Bicarbonat, so kann man in wenigen Minuten das Auftreten von SH-Gruppen konstatieren. Die Reaktion verläuft zwar nicht so rasch wie beim S-Valyl-cysteamin, läßt aber bereits nach 15 Min. einen unlöslichen Niederschlag erkennen, dessen Menge sich im Verlauf einiger Stunden stark vermehrt. Dieser Niederschlag, von dem später noch zu sprechen sein wird, wurde durch Zentrifugieren abgetrennt. Die klare Lösung zeigte dann im Papierchromatogramm einen Fleck von großem R_f-Wert mit starker Nitroprussidreaktion, also ein Mercaptan, das nach längerer Zeit auch eine schwache, für Oligopeptide charakteristische Ninhydrinreaktion gab. Deshalb isolierten wir die Gesamtheit der entstandenen Thiole durch Fällung mit Quecksilberacetat, wobei unverändertes Ausgangsmaterial (V) an der —S—CO-Bindung gespalten wurde, zerlegten den Niederschlag nach gründlichem Waschen mit Schwefelwasserstoff und hydrolysierten das erhaltene Produkt mit Salzsäure bei 100°. Aus dem darauf angestellten Papierchromatogramm ging deutlich hervor, daß nicht nur Cysteamin, sondern auch Valin darin enthalten war. Da eine Bindung dieser Aminosäure an den Schwefel des Cysteamins ausgeschlossen war, konnte sie nur in Bindung an den Stickstoff vorgelegen haben, an dem sich ursprünglich eine Acetylgruppe befunden hatte. Zahlreiche Versuche durch Auffinden eines geeigneten Lösungsmittels eine chromatographische Trennung der Mercaptane oder auch ihrer Disulfide herbeizuführen, blieben ohne Erfolg. Obwohl auch im elektrischen Feld auf Filtrierpapier keine deutliche Aufspaltung erzielt werden konnte, gelang es uns doch, die Papierelektrophorese unserem Vorhaben nutzbar zu machen, nachdem wir die Mercaptane mit Brom[7]) zu den Sulfonsäuren oxydiert hatten. Dabei trennten sie sich in eine zur Anode wandernde Komponente, die sich nach Elution durch Papierchromatographie des Taurin-haltigen Salzsäure-Hydrolysats ganz vorwiegend als N-Acetyltaurin (aus N-Acetyl-Cysteamin) erwies und in eine weitere neutrale Substanz, deren Hydrolysat viel Valin und wenig Taurin enthielt, der also ein N-Oligo-valyl-cysteamin zugrunde gelegen hatte (vgl. Fig. 5 im

[7]) P. A. Levene, T. Moriand u. L. A. Mikesca, J. biol. Chemistry **75**, 344 (1927).

Versuchsteil). Diese Verbindung, die denselben R_f-Wert wie N-Acetyl-Cysteamin besitzt und auch die schwache Ninhydrinreaktion des entsprechenden Fleckens im Papierchromatogramm verursacht hatte, verdankt ihre Entstehung sehr wahrscheinlich einer komplizierten Reaktion, deren Wesen durch die innermolekulare Wanderung des Valyl- oder eines Oligo-valylrests vom Schwefel des Cysteamins an die acetylierte Aminogruppe gekennzeichnet ist:



Der in erster Reaktion entstehende Verbindungstyp (IV) scheint anschließend durch Hydrolyse seinen Acetyl-Rest zu verlieren; die peptidartige Verlängerung des Valinrests zu dem eines Oligovalins kann sowohl auf der Stufe V, IV oder danach, jedesmal als Erfolg der N-acylierenden Eigenschaften von S-Valyl-N-acetyl-Cysteamin (V) in intermolekularer Reaktion erfolgen.

Ein ganz ähnliches Ergebnis lieferte auch eine zweite Aufarbeitungsart des alkalischen Umlagerungsansatzes von N-Acetyl-S-valyl-cysteamin, bei dem aus dem oben verwendeten klaren Zentrifugat nicht mit Quecksilber, sondern mit Ammonsulfat peptidartige Verbindungen ausgefällt wurden. Der dabei entstehende flockige Niederschlag zeigte eine starke Nitroprussidreaktion, positive Ninhydrin- und Biuret-Reaktion. Er wurde durch Extraktion mit Phenol aus der wäßrigen Lösung vom Ammonsulfat befreit und anschließend mit Salzsäure zur Bausteinanalyse hydrolysiert. Danach zeigten sich im Papierchromatogramm deutlich Valin und in kleinerer Konzentration Cysteamin. Die quantitative Schwefelbestimmung, die etwa 9% ergab, läßt für diese Verbindung auf die Zusammensetzung des N Divalyl-cysteamins schließen.

$$\text{Val—Val—NH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—SH}$$

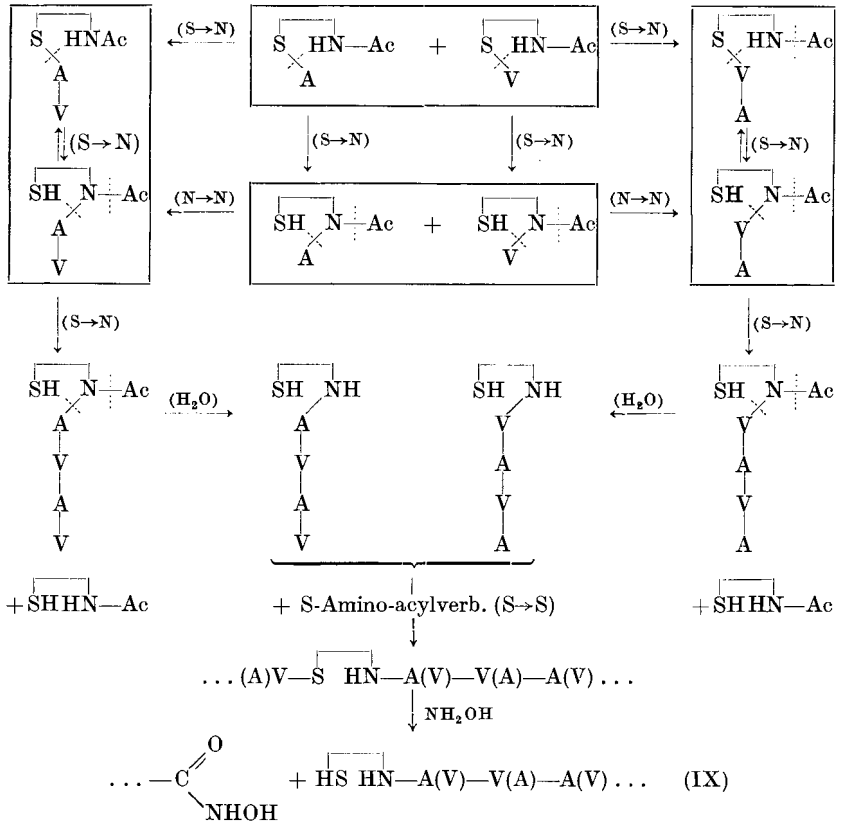
Die Untersuchung der bei dieser Umlagerungsreaktion gebildeten wasserunlöslichen Verbindung wurde durch ihre Unlöslichkeit auch in fast allen anderen Lösungsmitteln sehr erschwert. Die flockige Substanz, welche eine gelbe, später nach violett übergehende, für Peptide typische Ninhydrinreaktion gab, zeigte deutlich verzögerte Nitroprussidreaktion in Ammoniak, enthielt also sicher noch S-gebundene Acylreste. Nach deren Abspaltung mit Hydroxylamin wurde jetzt N-Acetyl-cysteamin gefunden und weiterhin eine Substanz erhalten, die aus dem Papierchromatogramm, in dem sie eine andere Position einnahm, in mikropräpara-

tivem Maßstab isoliert und analysiert werden konnte. Sie enthielt 1,3% S und ergab nach Hydrolyse im Papierchromatogramm neben viel Valin wenig Cysteamin. Wir haben demnach anzunehmen, daß der unlösliche Niederschlag aus einem Gemisch von S-Oligo-valyl-N-acetyl-cysteamin (VI) und S-Oligo-valyl-N-oligo-valyl-cysteamin (VII) besteht. VI wird wohl aus V durch fortlaufende Valinübertragung auf die Aminogruppen der S-gebundenen Valinreste, VII durch intramolekulare Übertragung dieser zum Stickstoff derselben Molekel unter Abspaltung des Acetyls und gleichzeitiger S-Acylierung der nunmehr freigewordenen SH-Gruppen durch die S-Valylgruppe des Ausgangsmaterials (V) entstanden sein. Durch ihre Unlöslichkeit konnten sich diese S-Valylverbindungen einer weiteren Umlagerung entziehen

$$\underset{\text{VI}}{(\text{Val})\text{—S—CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{—NHCOCH}_3} \qquad \underset{\text{VII}}{[(\text{Val})_n\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}\,(\text{Val})_m}$$

Da Alanin-haltige Polypeptide bessere Löslichkeit zeigen, haben wir dieselbe Umlagerungsreaktion auch an einem Gemisch von S-Alanyl- (VIII) und S-Valyl-N-acetyl-cysteamin (V) untersucht. Wie zu erwarten, tritt dabei in Bicarbonat-alkalischer wäßriger Lösung auch nach mehreren Stunden kein Niederschlag auf. Man erhält dann jedoch auch hier bei Ammonsulfatzusatz eine proteinartige Fällung, die 2-mal aus Wasser mit demselben Mittel umgefällt wurde. Das so gereinigte Cysteamid eines Oligopeptids zeigte die Ninhydrinreaktion und die verzögerte Nitroprussidreaktion, bestand aber sicher nicht aus einer einheitlichen Substanz. Mit Hydroxylamin in wäßriger pyridinhaltiger Lösung konnten beim kurzen Erwärmen die S-gebundenen Aminoacylreste daraus abgespalten werden, die sich im Papierchromatogramm als die Hydroxamsäuren des Alanins, Valins und eines Dipeptids erwiesen. Außerdem war bei der Hydroxylaminbehandlung N-Acetyl-cysteamin frei geworden und eine ninhydrin-positive Substanz (IX) von scharfem einheitlichen R_f-Wert, die wir mikropräparativ aus einem Streifenchromatogramm isolierten. Sie enthielt 4,7% S und ließ sich durch Kochen mit Salzsäure in ihre Bausteine aufspalten, die sich als viel Valin, etwas weniger Alanin und noch weniger Cysteamin herausstellten. Somit dürfte kein Zweifel daran bestehen, daß in diesem Produkt des Cysteamid eines gemischten Alanin-Valin-Oligopeptids vorgelegen hat, dem man auf Grund des S-Gehaltes von 4,7% ein Molekulargewicht von etwa 700, also z. B. eines Tetravalyltrialanincysteamids zuschreiben muß. Dabei kann über die Baustein-Reihenfolge keine Aussage gemacht werden.

Diese bemerkenswerte Synthese eines Oligopeptids in wäßriger Lösung bei p_H 7,5 läßt sich etwa auf die im Schema I skizzierte Weise formulieren:



Schema I

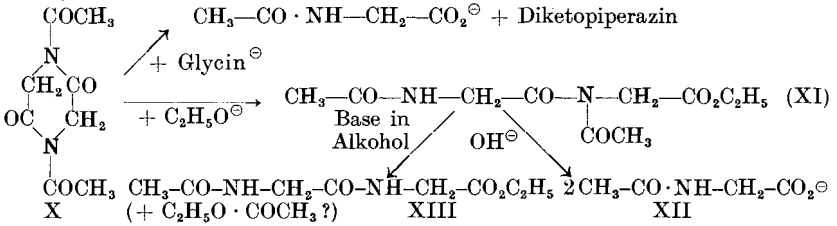
Erklärung zu Schema I: S N ist das Atomgerüst des β-Mercapto-äthylamins (Cysteamin), A der Alanyl-, V der Valyl- und Ac der Acetylrest. Die labile Acylbindung ist durch den punktierten Querstrich gekennzeichnet. Die in den Umrahmungen befindlichen Molekeln liefern bei Reaktion miteinander die in der Pfeilrichtung liegenden Produkte. Aminoacyl-Übertragung vom S zum N derselben oder einer 2. Molekel ist mit (S → N), vom S zum S einer 2. Mol. mit (S → S), vom N zum N einer 2. Mol. mit (N → N) und Hydrolyse des Acetylrestes mit (H_2O) deutlich gemacht. Einige (S → N)-Reaktionen sind reversibel (⇄).

Wir machen dabei von der Tatsache Gebrauch, daß ein Acylrest, in unserem Fall der einer Aminosäure oder eines Peptids, der am N einer Amid-(Peptid-)-bindung haftet, auf NH_2-Gruppen acylierend einwirken kann. Diacetamid gibt mit Hydrazin bei Zimmertemp. Acethydrazid[8]), mit Hydroxylamin Acethydroxamsäure.

[8]) Brunner, M. Chem. **36**, 526 (1915).

In dieser schematischen Darstellung, die zur Erklärung des beschriebenen höher molekularen Endprodukts sinngemäß erweitert werden muß, ist auf die Wiedergabe der hydrolytischen Abspaltung energiereich gebundener Aminosäurereste verzichtet; ferner ist der Eintritt eines neuen Aminoacylrestes an die freie Merkaptogruppe willkürlich auf der letzten Stufe, am Oligopeptid-cysteamid formuliert. Er kann natürlich schon vorher oder auch später stattfinden, was prinzipiell für die Erklärung des Reaktionsgeschehens keine Bedeutung hat. Auch Umacetylierungsreaktionen sind absichtlich nicht formuliert, da sich für das Auftreten von N-Acetyl-aminosäure-Derivaten keine Anhaltspunkte ergeben haben. Sie können allerdings auf Grund ihrer schwierigen Nachweisbarkeit im Papierchromatogramm übersehen worden sein.

Das intermediäre Auftreten von energiereichen Diacylimiden bei diesen Reaktionen erscheint uns um so plausibler, als auf verwandtem Gebiet Ergebnisse vorliegen, die zur Bekräftigung unserer Annahme geeignet sind. Wie M. Bergmann u. a. gefunden haben[9]), ist im N,N-Diacetyl-diketopiperazin (X) jeder der beiden N-gebundenen Acylreste labil, leicht hydrolysier- und aminolysierbar. In wäßrig-alkalischer Lösung wird z. B. Glycin durch dieses Acetylierungsmittel zu Acetursäure acetyliert, in Alkohol findet in Gegenwart von Arginin (wohl lediglich als Base fungierend) alkoholytische Aufspaltung der cyclischen Peptidverknüpfung zu N-Aceturyl-N-acetylglycinester (XI) statt, worin wir ein Vorbild für die von uns formulierten Zwischenprodukte haben. Er wird nämlich mit verd. wäßriger Lauge in 2 Moleküle Acetursäure (XII) gespalten, mit Arginin in Alkohol findet Abspaltung des Acetylrestes zu N-Acetyl-diglycinester (XIII) statt:



Im N,N-Dibenzoyl-diketo-piperazin hatten vorher Sasaki und Hashimoto[10]) zum erstenmal eine Substanz aufgefunden, in der sich die Peptidbindung nach Hinzutritt eines neuen Acylrestes verhältnismäßig leicht durch wäßriges Alkali zu Hippurat aufspalten läßt. Die Diskussion, ob bei peptid-spaltenden Fermenten eine ähnliche Labilisierung der Peptidbindung vorausgehen kann, scheint

[9]) M. Bergmann, V. du Vigneaud u. L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1909 (1929).

[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2688 (1921).

uns heute am Wesentlichen dieser Beobachtung etwas vorbeizugehen. Von viel größerem Interesse wird es sein, diesem Prinzip als einem der Aktivierung von Aminosäurebausteinen bei der Biosynthese von Peptiden nachzuspüren.

Wir haben unter diesem Gesichtspunkt eine weitere Modellreaktion, nämlich die intramolekulare Umlagerung des S-Valyl-N-glycyl-cysteamin (XIV)

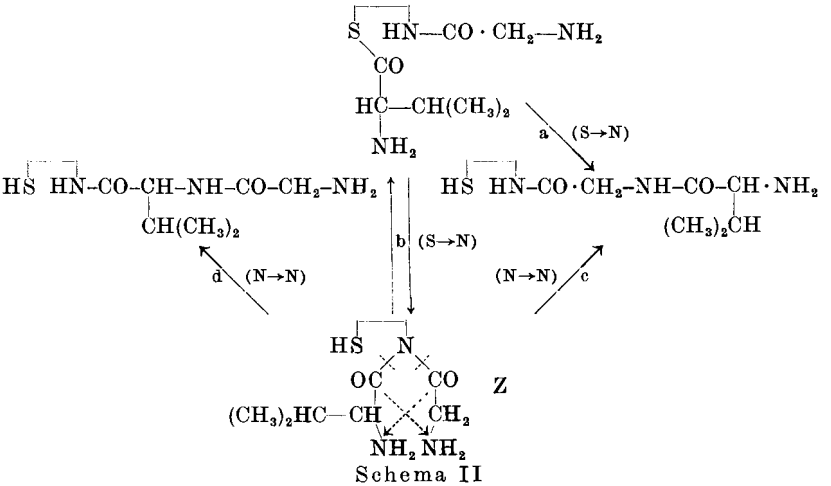
$$(CH_3)_2CH—CH(NH_2)—CO \cdot S—CH_2—CH_2—NH—CO—CH_2—NH_2 \cdot 2\,HCl$$

XIV

eingehender untersucht. Die Darstellung des Dihydrochlorids geschah aus Cysteamin, das nach der Anhydridmethode[11]) an der Aminogruppe mit dem Carbobenzoxy-glycinrest versehen wurde. Nach Aufspaltung der Disulfidbrücke und Abspaltung der schützenden Reste durch Na in flüssigem Ammoniak wurde die SH-Gruppe des resultierenden N-Glycyl-cysteamins mit S-Valyl-thiophenol-HCl umgesetzt, wobei durch Valin-Übertragung die gewünschte Verbindung in kristallisierter Form als Dihydrochlorid erhalten wurde.

Umlagerung von S-Valyl-N-glycyl-cysteamin (XIV)

Versetzt man die wäßrige Lösung des Dihydrochlorids mit einer Base, so kann nach kurzer Zeit das Freiwerden von SH-Gruppen nachgewiesen werden. Um die oben beschriebene Mannigfaltigkeit an Reaktionsprodukten möglichst einzudämmen, wurde hier in stark verdünnter, 0,015-m-Lösung gearbeitet, wobei nur intramolekulare Acylübertragungen stattfinden[2]). Aber auch dann er-



Schema II

[11]) Th. Wieland u. R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. **569**, 122 (1950); Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 (1951).

geben sich für den Fall eines N,S-Diaminoacyl-cysteamins mehrere Reaktionsmöglichkeiten, die im Schema II aufgezeichnet sind.

Der S-gebundene Valylrest kann entweder in direkter Reaktion die räumlich nicht allzuweit entfernte Aminogruppe des Glycylrests substituieren(a),wobei Valyl-glycyl-cysteamin zu erwarten ist. Wenn jedoch, durch die räumliche Nachbarschaft stark begünstigt, eine primäre Übertragung auf den Peptidbindungsstickstoff stattfindet (b), so resultiert ein energiereiches Zwischenprodukt (Z), das nach den gemachten Erfahrungen sehr unstabil sein wird. Es kann sich in zweierlei Weise, wieder intramolekular, begünstigt durch die ideale Nachbarschaft (5-Ring-Abstand!) der Acceptor-aminogruppen vom labil gebundenen Acylrest unter Peptidverknüpfung zu stabilen Endprodukten umlagern. Reaktion (c) führt hierbei zum selben Peptid wie (a), während die Alternativwanderung (d) ein isomeres Dipeptid-Cysteamid liefern wird. Von der Analyse der Umlagerungsprodukte war also hier der schlüssige Beweis für das intermediäre Auftreten von Di-Aminoacyl-imiden zu erwarten.

Die Papierchromatographie der Umlagerungsansätze von S-Valyl-N-glycyl-cysteamin (XIV) mit verschiedenen Basen lieferte im Prinzip bei allen ein ähnliches Bild. Als günstigste Puffersubstanz wurde hierbei Ca-carbonat gefunden, das zwar nicht in rascher Reaktion SH freisetzt, aber bei mehrstündigem Schütteln der verd. Lösung am meisten von den interessanten Umlagerungsprodukten entstehen läßt. In Fig. 2 ist das Papierchromatogramm eines solchen Ansatzes wiedergegeben.

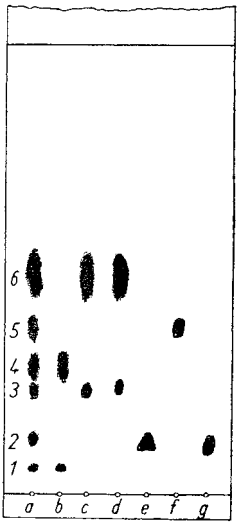


Fig. 2
Papierchromatogramm des Umlagerungsansatzes von S-Valyl-N-glycylcysteamin (XIV) und einiger Vergleichssubstanzen. Lösungsmittel wie in Fig. 1. a)Umlagerungsprodukte, b) N-Glycylcysteamin (S-S-haltig), c) N-Valylglycylcysteamin (S-S-haltig), d) N-Glycylvalylcysteamin (S-S-haltig), e) unveränderte Ausgangssubstanz XIV, f) Valin, g) Glycin. Direkte Nitroprussid-Reaktion (NP) geben Fleck 4 und 6, verzögerte NP-Reaktion 2, NP-Reaktion nach KCN-Einwirkung 1 und 3.

Auf Grund des R_f-Vergleichs und der Nitroprussidreaktionen konnten Fleck 1 und 4 als Disulfid bzw. SH-Verbindung des N-Glycyl-cysteamins, dem Produkt der hydrolytischen Valin-Abspaltung erkannt werden, wobei sich das gleichzeitig entstandene Valin im Fleck 5 zu erkennen gab. 2 bestand aus noch nicht umgelagertem Ausgangsmaterial, so daß 3 und 6 den Produkten der Umlagerung

zuzuschreiben waren. Wie aus dem Vergleich der R_f-Werte mit denen des Disulfids und der SH-Verbindung sowohl des N-Valyl-glycyl-cysteamins als auch des N-Glycyl-valyl-cysteamins hervorgeht, läßt die Papierchromatographie eine Entscheidung über das Vorhandensein der beiden Isomeren, die wir zum Vergleich synthetisiert haben, nicht zu. Einen Anhaltspunkt für das Vorliegen des letzteren im Umlagerungsprodukt konnten wir zwar durch den positiven Ausfall der Farbreaktion mit o-Phthal-dialdehyd gewinnen, die nur von Glycin und solchen Peptiden gegeben wird, die den Rest dieser Aminosäure am Aminoende tragen[12]), doch war es zur Sicherung dieses Befundes unbedingt notwendig, an der isolierten Substanz (Fleck 6) die Baustein-Reihenfolge zu ermitteln. Zu diesem Zweck stellten wir uns durch präparative Chromatographie an einer Cellulosepulver-Säule aus dem Umlagerungsansatz etwa 100 mg des papierchromatographisch einheitlichen Produktes dar. Die so erhaltene Substanz wurde sodann in zweierlei Weise zur Bestimmung der Endgruppen umgesetzt:

1. Mit 2,4-Dinitrofluorbenzol in wäßriger bicarbonathaltiger Lösung[13]) entstand ein nicht kristallisiertes, neutrales Dinitrophenyl (DNP)-Produkt, das anschließend in Salzsäure hydrolysiert wurde. Das Papierchromatogramm wies dann neben viel DNP-Valin eindeutig den Flecken des DNP-Glycins auf.

2. Die Endgruppenbestimmung gelang besonders gut in Anlehnung an eine Arbeitsweise, die von Christensen[14]) zum Nachweis des Ornithins nach Guanylierung mit S-Methylisothioharnstoff als Arginin durch die Sakaguchi-Reaktion (alkalische Hypobromit-Lösung und α-Naphthol + Lauge) angegeben wurde.

Aminosäuren setzen sich in Methanol in Gegenwart von Na-Methylat mit S-Methyl-isothioharnstoff zu den entsprechenden Guanidosäuren um. Die aus Glycin und Valin hergestellten Verbindungen sind, wie die meisten dieser Art, gegen 20-proc. Salzsäure in der Hitze beständig und lassen sich, wie wir gefunden haben, in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln der Papierchromatographie trennen und mit der angegebenen Farbreaktion empfindlich nachweisen[15]). Nachdem auch die fragliche Komponente des Umlagerungsansatzes mit dem Guanylierungsreagens zum Umsatz gebracht war, ergab die Papierchromatographie des salzsauren Hydrolysats ganz eindeutig das Vorliegen von α-Guanido-essigsäure (Glykocyamin) neben einer größeren Menge von α-Guanido-isovaleriansäure.

Im Blindversuch wurden N-Valyl-glycyl-cysteamin und N-Glycyl-valyl-cysteamin sowohl der Sangerschen Reaktion wie auch der Guanylierung unterzogen. In den Hydrolysaten dieser Derivate fanden sich ausschließlich die Abkömmlinge der endständigen

[12]) W. Zimmermann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **189**, 47 (1930); E. Abderhalden u. A. Neumann, ebenda **238**, 177 (1936) und eigene Versuche an Papierchromatogrammen.

[13]) R. Sanger, Biochem. J. **39**, 507 (1945); **40**, 261 (1946); **42**, 287 (1948).

[14]) J. biol. Chemistry **160**, 75 (1945).

[15]) Vgl. R. J. Block, Arch. Biochem. Biophysics **31**, 266 (1951).

Aminosäuren vor, so daß aus unseren Befunden auf das Auftreten des formulierten Diaminoacylimids, einer neuen Form „aktiver" Aminosäuren, geschlossen werden darf.

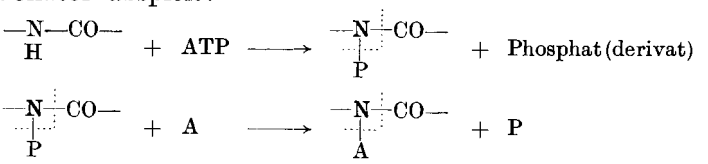
Die räumlich bevorzugte Lagerung der reagierenden Atomgruppen zueinander bewirkt also, daß sogar in wäßriger Lösung ein reaktionsfähiges, wenn auch vielleicht nur sehr kurzlebiges Gebilde entsteht, wodurch, in gewissem Sinn „katalytisch" beschleunigt, Reaktionen vor sich gehen können, die ohne diese sterische Begünstigung nur sehr langsam oder in anderer Richtung abliefen. Man denke sich etwa die aktivierte Acylverbindung und das Acceptoramin in zwei verschiedenen Molekeln, jedoch durch spezifische Adsorption an die Oberfläche eines Enzyms in eine ähnlich wirksame räumliche Nachbarschaft gebracht, um dieses, durch zahlreiche Experimente erhärtete reaktionsbeschleunigende Prinzip zur Erklärung biokatalytischer Umsetzung geeignet zu finden.

Für den speziellen Fall der Reaktion bei Peptiden (vielleicht auch in der Zelle) soll noch einmal an die Betrachtung in Schema II angeknüpft werden. Befindet sich die für diesen einfachen Fall formulierte und experimentell nachgewiesene, beide Acylreste labilisierende Diacylamino-imid-Gruppierung in einer Polypeptidkette, so besteht hier, wie im Schema III am Glycin formuliert, eine große Variabilität von weiteren Acylwanderungs-Reaktionen. Dabei kann der eine oder andere der beiden reaktionsfähigen Reste auf eine durch den Peptidbindungsabstand in idealer Nachbarschaft befindliche —NHCO-Acceptor-Gruppe überwandern (reversible Reaktion) oder hydrolytisch sogleich oder nach erfolgter Wanderung abgespalten werden. Aminolyse durch eine externe Aminosäure würde zur Bildung eines zweiten Peptids, die durch Ammoniak, zu deren Amid führen.

Als ersten möglichen Schritt der Bildung der N-Diacyl-bindung kann man an die S → N-Übertragungsreaktion, mit deren Studium sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich befaßt, denken, wobei ein Aminacyl- oder Peptidrest, natürlich in endergoner Reaktion, vielleicht über eine S-Phosphat-Zwischenstufe, mit dem Schwefel des Peptidcysteins verknüpft werden müßte. Dieselbe Überlegung gilt für eine analoge, ebenfalls mögliche Primärreaktion, nämlich die Verknüpfung eines Aminoacyl-Restes mit einem Imidazol-stickstoff des Histidins. Die Fähigkeit des Imidazolrings als Träger energiereich gebundener Acylreste ist auch von uns vor kurzem experimentell nachgewiesen worden[6]). Gleichzeitig hat Stadtman gezeigt, daß N-Acetyl-imidazol, das aus Acetyl-CoA in Gegenwart eines Fermentes aus *Clostr. kluyveri* entsteht, diesen Acetylrest auf Cystein übertragen kann[16]). Schließlich läßt sich auch eine direkte Verknüpfung

[16]) E. R. Stadtman u. F. H. White jr., J. Amer. chem. Soc. **75**, 2022 (1953).

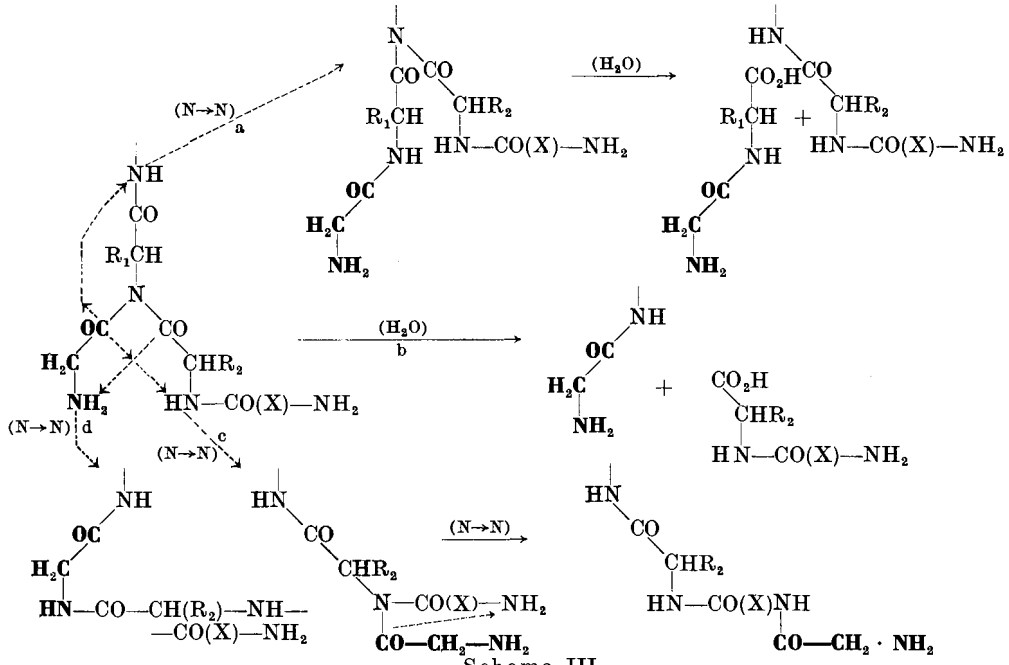
von Aminosäuren mit dem Stickstoff der Peptidbindung voraussehen. Unter dem Eindruck der Notwendigkeit von Adenosintriphosphat bei der biologischen Synthese von Tripeptiden, eingehend studiert durch K. Bloch und Mitarb. am Glutathion[17]), ist es vielleicht nicht verfehlt, an eine einleitende Aktivierungsreaktion zu denken, bei der sich entweder die Übertragung eines Phosphat- (Pyrophosphat-) oder Adenosindi- (oder mono-) phosphat-Restes (P) durch Reaktion des Peptidstickstoffs mit dem energiereichen Phosphatdonator abspielt:



Anschließende Umacylierung dieses Rests mit dem einer Aminosäure oder eines Peptids (A) würde dann zu der in Schema III formulierten Ausgangssubstanz führen. Aus dieser könnte dann der energiereich gebundene Aminoacyl-Rest mit einer neuen Aminosäure zu einem Dipeptid, mit Ammoniak zum Amid (z. B. Glutamin) reagieren. Mit Hydroxylamin wäre die Bildung der entsprechenden Hydroxamsäure zu erwarten. Das Ausmaß der nebeneinander möglichen Übertragungs- und Spaltungsreaktionen und damit die Baustein-Reihenfolge in der Kette entschieden dabei wohl neben sterischen auch solche Faktoren, die die Reaktivität der voneinander verschiedenen Aminoacylreste bedingen (induktiver Effekt, Resonanzstabilisierung) und andere Faktoren, die die fraglichen Gleichgewichtszustände beeinflussen, wie etwa die relative Konzentration der Substrate.

Um einen Beweis für die Möglichkeit eines Vorkommens all der Varianten vom Schema III vorerst im Modellversuch bei Zusatz von Alkali zu bekommen, haben wir begonnen, Peptide des Cysteins zu synthetisieren und diese am Schwefel durch einen Aminoacylrest zu substituieren. Bisher wurde S-Valyl-N-glycyl-alanyl-cystein (XV) mit Hilfe der erwähnten Valinübertragungs-Reaktion aus Valylthiophenol und dem Tripeptid bereitet. Bei dieser Reaktion entstand neben dem erwünschten Produkt noch eine SH-Verbindung größeren R_f-Wertes. Wir haben sie mikropräparativ aus dem Papierchromatogramm isoliert und hydrolysiert, wobei neben mehr Valin nur Cystein nachzuweisen war. Möglicherweise handelt es sich hier um Divalyl-cystein, das seine Entstehung der Austauschreaktion des Glycylalanyl-Restes gegen Valin und einer anschließenden Verknüpfung mit einer weiteren Valinmolekel, vielleicht wieder primär

[17]) J. E. Snoke, S. Yanari u. K. Bloch, J. biol. Chemistry **201**, 573 (1953) und vorhergehende Mitteilungen.

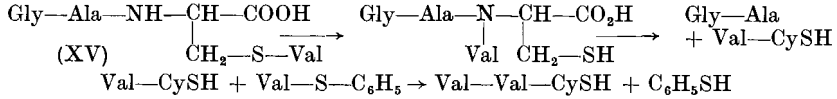


Schema III

Einige Möglichkeiten der Abwanderung eines am Stickstoff der Peptidbindung energiereich gebundenen Glycin- (fett gedruckt) oder Peptidrests mit Folge-reaktionen.

a) Wanderung in Richtung auf die carboxyl-endständige Aminosäure hin, führt nach Hydrolyse zur Eliminierung der Aminosäure (R_1) als Glycinpeptid.
b) Hydrolyse, bewirkt Ersatz des NH_2-Endes der Peptid-Kette durch Glycin.
c) N → N-Wanderung, führt über weitere Peptidbindungen hin fortgesetzt zur Verlängerung am NH_2-Ende durch Glycin.
d) N → N-Wanderung; Einbau des Glycins in die Peptidkette.

von der SH-Gruppe aufgenommen und anschließend aufs Aminoende des Peptids übertragen, verdankt:



Als Hauptprodukt konnte, wenn auch in schlechter Ausbeute, das S-Valyl-tripeptid XV erhalten werden, das dann mit wenig Bicarbonat in wäßriger Lösung kurze Zeit incubiert wurde. Wie das Papierchromatogramm erwies, hatte sich bereits nach 5 Min. eine durch rote Ninhydrinreaktion ausgezeichnete Substanz neben freiem Valin und einem wenig wandernden Substanzgemisch gebildet. Die SH-Verbindung haben wir aus einem streifenförmig aufgetragenen Chromatogramm in kleiner Menge rein isoliert. Das Hydrolysat enthielt die vier Bausteine Glycin, Alanin, Valin und Cystein in gleicher Menge, womit gezeigt ist, daß das ursprünglich am S gebundene Valin in feste Peptidbindung übergegangen war. Die Ermittlung der Baustein-Reihenfolge des Tetrapeptids und damit die Entscheidung über die Einheitlichkeit oder das Vorliegen mehrerer papierchromatographisch nicht unterscheidbarer Isomerer soll den Gegenstand weiterer Untersuchungen bilden.

Beschreibung der Versuche*)

S-Methionyl-glutathion (W. Schäfer)

1 g Glutathion wurde mit 1,85 g S-Methionyl-thiophenol-HCl[1]) (2 Äquiv.), in 30 ccm Wasser gelöst, 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das ölig abgeschiedene Thiophenol durch Ausäthern entfernt und die klare wäßrige Lösung in 4 Portionen mit im Ganzen 100 ccm Aceton versetzt. Die erste, im Papierchromatogramm als glutathionfrei erkannte Fraktion wurde in Methanol gelöst und mit Pyridin versetzt, wobei ein weißes Pulver ausfiel, das trotz mehrmaligen Waschens mit Pyridin immer noch 4,3% Cl enthielt. Es stellte also ein Gemisch aus dem freien S-Methionyl-Tripeptid (36%) und dessen Hydrochlorid (64%) dar, worin jede Komponente $3H_2O$ festhält. Für ein solches Gemisch ist

Ber.	N 10,88%	S 12,41%	N:S 2
Gef.	» 10,89%	» 12,36%	» 2,02

Die Substanz gab verzögerte Nitroprussidreaktion und mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin/Wasser sofort Methionin-Hydroxamsäure neben Glutathion. Beim mehrstündigen Incubieren in wäßriger, trimethylamin-haltiger Lösung entstanden Oligopeptide des Methionins, die papierchromatographisch nachgewiesen wurden. Über die enzymatischen Versuche soll später berichtet werden.

In gleicher Weise wurde in kleinen Ansätzen die S-Leucyl- und Valylverbindung des Glutathions erhalten. An ihnen lieferte, wie papierchromatographisch gezeigt werden konnte, der Umsatz mit wäßrigem Ammoniak neben den freien Aminosäuren deren Amide durch Ammonolyse.

*) Zur Papierchromatographie wurde, wo nicht anders vermerkt, ein Gemisch aus sec. Butanol-Ameisensäure-Wasser (75:15:10) verwendet.

N-Acetyl-S-valyl-cysteamin-HCl (V)

1,9 g (0,06 Mol) N-Acetylcysteamin und 7,8 g (0,032 Mol) Valyl-thiophenol-hydrochlorid[1]) wurden in 50 ccm Wasser/Tetrahydrofuran (1:1) 5 Tage stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel i. V. verdampft, der Rückstand einige Male mit Äther extrahiert, die kristallisierte Masse mit 25 ccm Wasser verrieben und vom ungelösten Valyl-thiophenol-hydrochlorid (3,8 g) abgesaugt. Aus der mit der dreifachen Acetonmenge versetzten Mutterlauge fielen nach einiger Zeit im Eisschrank 1,2 g eines Kristallisats aus, das noch zum größten Teil aus Valyl-thiophenol-hydrochlorid bestand. Nach seiner Abtrennung wurde die Lösung nochmals mit der doppelten Menge Aceton versetzt, wobei sich 2,5 g der neuen krist. S-Valylverbindung (56% d. Th.) ergaben. Schmp. 211° u. Zers.

$C_9H_{18}O_2N_2S \cdot HCl$ (254,76)	Ber.	C 42,43	H 7,52	N 11,00
	Gef.	» 42,44	» 7,25	» 10,93

N-Acetyl-S-alanyl-cysteamin · HCl (VIII)

2 g N-Acetyl-cysteamin und 8 g Alanyl-thiophenol-hydrochlorid wurden unter Erwärmen mit 50 ccm Methanol in Lösung gebracht und dann 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Abdampfen des Methanols i. V. blieb eine sirupöse Masse zurück, die beim Durchkneten mit Aceton kristallin wurde. Nach dem Absaugen des Acetons wurde in 20 ccm Methanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung Äther zugesetzt. Danach schied sich das Salz in kleinen Nadeln vom Schmp. 175—176° aus.

Ausbeute 3 g, 80% d. Th.

$C_7H_{14}O_2N_2S \cdot HCl$ (226,7)	Ber.	N 12,35	S 14,14
	Gef.	» 12,50	» 14,01

Einwirkung von Natrium-bicarbonat auf N-Acetyl-S-valyl-cysteamin

1 g der S-Valylverbindung wurde zusammen mit 0,33 g Natrium-bicarbonat in 20 ccm Wasser klar gelöst. Nach 15 Min. begann bei 20° die Abscheidung des flockigen Polykondensats, das nach 2 Tagen durch Zentrifugieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen wurde. (150 mg eines weißen Pulvers.)

Isolierung der Reaktionsprodukte als Quecksilbersalze

Das klare Zentrifugat wurde mit Natriumacetat und dann mit wäßriger Sublimatlösung versetzt, wodurch alle SH-Verbindungen als schwer lösliche Hg-Salze zur Abscheidung kamen, S-Acylverbindungen gespalten wurden. Der Niederschlag wurde so lange mit warmem Wasser gewaschen, bis die Ninhydrinreaktion des Filtrats auch nicht mehr spurenweise positiv war und dann in wäßriger Suspension durch Einleiten von H_2S bei 50—60° zerlegt. Die klar filtrierte Lösung wurde nach dem Neutralisieren mit Natronlauge unter N_2 i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand zur Entfernung des Kochsalzes mit abs. Äthanol durchgerieben und die alkoholische Lösung erneut verdampft. Sie zeigte im Papierchromatogramm nur einen starken Nitroprussid-positiven Fleck, der zunächst schwache, nach einiger Zeit deutlicher werdende Ninhydrin-reaktion gab. Dieses Gemisch wurde aus einem mikropräparativen Zerlegungschromatogramm[18]) gewonnen und zeigte nach der Hydrolyse papierchromatographisch neben viel Cysteamin deutlich den Fleck des Valins. Es bestand aus N-Acetyl-cysteamin und N-Oligovalyl-cysteamin.

Zur Trennung der beiden Komponenten wurde ein Teil, in wenig Wasser gelöst, bei 0° mit Brom bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt[6]). Von dieser Lösung wurde in m/10-Boratpuffer (p_H 8) ein Papierelektropherogramm[19]) angefertigt,

[18]) Z. B. in F. Cramer, Papierchromatographie, 2. Aufl., S. 42ff., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.

[19]) Th. Wieland u. E. Fischer, Naturwissenschaften **35**, 29 (1948).

auf dem mit Jodkali-Stärke nach Chlorieren[20]) zwei getrennte Flecken zu sehen waren.

Beide wurden mikropräparativ aus einem größeren Pherogramm eluiert. A, eine saure Substanz (Ninhydrin-negativ) ergab nach der Hydrolyse im Papierchromatogramm nur Taurin, bestand also aus N-Acetyltaurin, dem Oxydationsprodukt von N-Acetylcysteamin. B (Ninhydrin-positiv) zerfiel bei der Hydrolyse in wenig Taurin und viel Valin, leitet sich also durch Oxydation von einem N-Oligovalyl-cysteamin ab.

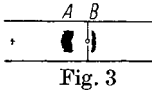


Fig. 3

Fig. 3. Papierelektropherogramm der mit Br_2 oxydierten Thiole, die sich bei der Umlagerung von S-Valyl-N-acetyl-cysteamin gebildet hatten.
A: N-Acetyltaurin, B: N-Oligovalyltaurin.

Isolierung der Peptide durch Aussalzen

Beim Sättigen der wäßrigen Lösung des oben beschriebenen Umlagerungsansatzes mit Ammonsulfat flockte eine Substanz aus, die wir mehrmals durch Auflösen in Wasser und neuerliche Fällung gereinigt haben. Sie gab positive Biuret-Reaktion, direkte Nitroprussid-reaktion und zeigte mit Ninhydrin Farbreaktion. Sie wurde durch Extraktion der wäßrigen Lösung mit Phenol vom Ammonsulfat befreit, aus dem Phenol nach Zusatz der 5-fachen Äthermenge mit Wasser zurückextrahiert und nach dem Verdampfen im Exsiccator als Syrup gewonnen. Das Hydrolysat bestand aus Cysteamin und Valin. S-Gehalt 9,96%, ber. für N-Di-valyl-cysteamin-hydrochlorid 10,2%.

Natur des wasserunlöslichen Polykondensationsprodukts

Das Produkt löste sich nur in wasserfreier Ameisensäure und konnte daraus durch Wasserzusatz wieder in Flocken abgeschieden werden. In wäßriger Suspension erwies es sich bei der Nitroprussid-reaktion in Gegenwart von Ammoniak als S-Acylverbindung. Durch Hydroxylamin ließ sich in wäßriger, pyridinhaltiger Suspension bei 50° in kurzer Zeit der S-gebundene Rest als Polyvalyl-hydroxamsäure abspalten. Daneben wurde als Spaltprodukt N-Acetyl-cysteamin nachgewiesen. Das Papierchromatogramm zeigte weiterhin eine Ninhydrin-positive Substanz einheitlichen R_f-Werts, die durch Elution gewonnen wurde. Sie enthielt 1,3% S und gab nach der Hydrolyse den Flecken des Valins in großer, den des Cysteamins in geringer Intensität.

Einwirkung von Na-bicarbonat auf eine Mischung von S-Valyl- und S-Alanyl-N-acetyl-cysteamin-hydrochlorid

1 g S-Alanyl- und 1,14 g S-Valyl-Verbindung wurden in 20 ccm Wasser gelöst, mit 0,84 g Natriumbicarbonat versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur, wonach kein Niederschlag aufgetreten war, wurde mit Ammonsulfat ausgesalzen und der Niederschlag 2-mal aus Wasser umgefällt. Dann wurde durch Phenolextraktion vom Ammonsulfat befreit. In der durch Rückextraktion mit Wasser nach Ätherzusatz erhaltenen Substanz lag ebenfalls eine S-Acylverbindung vor, deren labiler Rest in Wasser/Pyridin mit Hydroxylamin abgespalten wurde. Die Papierchromatographie dieses Spaltungsansatzes zeigte N-Acetyl-cysteamin und Fe(III)-positive Hydroxamsäureflecken (R_f 0,15; 0,19; 0,37). Die bei R_f 0,45 befindliche Ninhydrin-positive Substanz wurde mikropräparativ isoliert. Sie enthielt 4,7% S und zerfiel bei der Hydrolyse in Cysteamin (wenig), Alanin (mittel) und Valin (viel).

S-Valyl-N-glycyl-cysteamin-dihydrochlorid (XIV)

10 g (0,06 Mol) N-Glycyl-cysteamin-hydrochlorid und 25 g (0,1 Mol)Valylthiophenol-hydrochlorid wurden in 100 ccm 50-proc. wäßrigem Methanol 5 Tage

[20]) H. H. Rydon u. P. W. G. Smith, Nature [London] **169**, 922 (1952); H. Zahn u. H. Wolf, Melliand Textilber. **32**, 317 (1951).

bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das i. V. getrocknete Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung von Thiophenol mehrfach mit Äther digeriert, in wenig Wasser aufgenommen und vom überschüssigen Valyl-thiophenol-hydrochlorid abgesaugt. Die Mutterlauge wurde i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und mit der 10-fachen Acetonmenge versetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde noch 2-mal aus Methanol/Tetrahydrofuran umkristallisiert und ergab 10 g, 55% d. Th., einer in langen Säulen kristallisierenden Verbindung vom Schmp. 128° (Zers.)

$C_9H_{19}O_2N_3S$, 2 HCl (306,26)	Ber.	C 35,29	H 6,91	N 13,72
	Gef.	» 35,44	» 6,81	» 13,73

N-Glycyl-valyl-cysteamin-HCl

N-Carbobenzoxy-glycyl-valyl-cysteamin. 18 g Carbobenzoxy-glycyl-valin wurden in 200 ccm trockenem Tetrahydrofuran gelöst und nach Zusatz von 8,2 ccm N-Äthyl-piperidin auf 0° abgekühlt. Dann wurden im Verlauf von 3 Min. 5,6 ccm Chlorameisensäureäthylester zugetropft, weitere 5 Min. unter Eis-Kochsalzkühlung stehen gelassen und danach vom ausgeschiedenen Äthyl-piperidin-HCl rasch abgesaugt. In dieses Filtrat gab man bei —5° eine Lösung von 4,5 g frisch sublimierten Cysteamins in 10 ccm Methanol, ließ unter Rühren den Ansatz auf Zimmertemperatur kommen und verdampfte das Lösungsmittel i. V. Der farblose Rückstand, der über Nacht kristallisierte, wurde mit wenig Äther mehrmals verrieben, abgesaugt und aus viel Wasser oder Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 13,3 g, 62% d. Th. Schmp. 145°.

$C_{17}H_{25}O_4N_3S$ (367,45)	Ber.	C 55,57	H 6,72	N 11,46
	Gef.	» 55,44	» 6,85	» 11,61

Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes. 11,5 g der Carbobenzoxyverbindung wurden in 50 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und unter starkem Rühren (Vibro-Mischer) mit feingeschnitzeltem Natrium versetzt, wobei nach jeder Zugabe die rasche Auflösung des Metalls unter vorübergehender Blaufärbung bis zur Entfärbung abgewartet wurde. Nach Zugabe von 2 Äquiv. Na blieb die blaue Färbung einige Minuten bestehen. Es wurde nun, zuletzt i. V., das Ammoniak verdampft, Natriumamid mit Eiswasser zersetzt, das hierbei entstandene Ammoniak durch kurzes Evakuieren entfernt und die Lösung mit Salzsäure genau neutralisiert. Nach dem Eindampfen i. V. und mehrmaligem Nachdampfen mit abs. Alkohol wurde der Rückstand mit 30 ccm abs. Alkohol unter Hinterlassung von Kochsalz in Lösung gebracht, filtriert und i. V. unter Stickstoff eingedampft. Der hierbei hinterbleibende Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 5,9 g, 78% d. Th. Er verhielt sich papierchromatographisch einheitlich (R_f = 0,45) und ergab nach Hydrolyse die Bausteine Glycin, Valin und Cysteamin. Die Substanz ist äußerst hygroskopisch, in Wasser und Alkohol löslich, unlöslich in Äther und Aceton. Eine sichere Charakterisierung erfolgte durch Überführung in das

Dinitrophenyl-Derivat des Disulfids. Hierzu wurden 400 mg in 8 ccm Wasser mit alkoholischer Jodlösung oxydiert und dann nach Zusatz eines Überschusses von Natriumbicarbonat mit 0,2 ccm einer 0,0015 m-alkoholischen 2,4-Dinitrofluorbenzol-lösung bei Zimmertemperatur 2 Stunden geschüttelt. Dabei hatte sich ein gelber Niederschlag gebildet, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Nach Lösen in Pyridin und vorsichtigem Zusatz von Wasser schieden sich winzige gelbe Kristalle vom Schmp. 216° (u. Zers.) ab. Ausbeute 400 mg, 69% d. Th.

$C_{30}H_{40}O_{12}N_{10}S_2$ (796,82)	Ber.	C 45,21	H 5,06	N 17,58
	Gef.	» 45,08	» 5,02	» 17,56

Nach 10-stündiger Hydrolyse mit 20-proc. HCl bei 100° war im Papierchromatogramm (sec. Butanol / Methylacetat / 0,5 n-HCl / Isoprophylchlorid (50:30:16:4)[21]) nur Dinitrophenylglycin (R_f = 0,39) wahrzunehmen.

N-Valyl-glycyl-cysteamin-HCl

Die Darstellung erfolgte wie beim isomeren Peptid-Derivat über die Carbobenzoxyverbindung, die mit 80-proc. Ausbeute, ebenfalls nach der Anhydridmethode, dargestellt wurde. Schmp. 141,5°.

Gef. C 55,90 H 6,83 N 11,47

Daraus wurde, wie oben, das freie Peptid-hydrochlorid als nicht krsitallisierender Syrup mit 75-proc. Ausbeute gewonnen. Es zeigte im Papierchromatogramm praktisch keinen Unterschied vom Isomeren.

Das *Dinitrophenylderivat des Disulfids* ließ sich in analoger Weise darstellen. Mikrokristallines Pulver vom Schmp. 233° (Zers.).

Gef. C 44,88 H 5,01 N 17,45

Nach 10-stündiger Hydrolyse war im Papierchromatogramm[21]) nur Dinitrophenyl-valin ($R_f = 0{,}69$) wahrzunehmen.

Überführung von Aminosäuren und Peptiden in die Guanido-Verbindungen

Die Guanylierung mit S-Methyl-isothioharnstoff[13]) wurde bei den Peptiden aus der Umlagerungsreaktion von S-Valyl-N-glycyl-cysteamin in kleinem Ansatz gemäß folgender, am Glycin näher erläuterten Vorschrift durchgeführt. 420 mg fein gepulvertes S-Methylisothioharnstoff-sulfat wurden in 10 ccm Methanol suspendiert mit einer Lösung von 46 mg Na in 5 ccm Methanol bei 0° mit dem Vibro-Mischer einige Minuten gemischt, vom Natriumsulfat abfiltriert und mit 150 mg fein gepulvertem Glycin, das sich auflöste, 24 Stunden stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Methanols i. V. hinterblieb ein neutraler, nicht kristallisierter Rückstand, dessen Papierchromatogramm kein Glycin mehr erkennen ließ und mit der Sakaguchi-Reaktion bei $R_f = 0{,}22$ den Fleck des Glykocyamins zeigte.

In analoger Weise wurden Valin zur α-Guanido-isovaleriansäure ($R_f = 0{,}61$) und die oben beschriebenen Dipeptid-cysteamide als Disulfidverbindungen zu den entsprechenden Guanidoverbindungen umgesetzt. Diese zeigten nach 10-stündiger Hydrolyse mit 5n-Salzsäure bei 100° im Papierchromatogramm bei Anwendung der Sakaguchi-Reaktion nur die von ihren endständigen Aminosäuren abgeleiteten Guanidosäuren.

Sakaguchi-Reaktion auf Filtrierpapier[15])

Man besprüht das entwickelte Chromatogramm zuerst mit einer Mischung aus gleichen Teilen 10-proc. Natronlauge und 0,02-proc. wäßriger α-Naphtholllösung und nach 2—3 Min. mit 2,5-proc. wäßriger NaOBr-Lösung. Die roten Flecken, die die Guanidoverbindungen in großer Verdünnung (5—10 γ) erzeugen, sind in ihrer Farbe wenig beständig.

Umlagerung von S-Valyl-N-glycyl-cysteamin

1 g des Dihydrochlorids dieser Verbindung wurde in 50 ccm Wasser gelöst, mit 1 g gepulvertem $CaCO_3$ unter Stickstoff 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt und nach dem Filtrieren im gefrorenen Zustand getrocknet. Der dabei erhaltene Sirup wurde in wenig Methanol gelöst, mit Cellulosepulver angeteigt und der Brei i. V. getrocknet. Man brachte dieses Pulver dann in sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser (75:15:10) aufgeschlämmt auf eine Säule (1,5 × 40 cm) des mit demselben Lösungsmittel eingefüllten Cellulosepulvers und entwickelte, bis im Durchlauf positive Nitroprussid-reaktion auftrat. Dann wurde in 10-ccm-Portionen fraktioniert aufgefangen: Die ersten 5 dieser Fraktionen zeigten im Papierchromatogramm nur die Anwesenheit des am schnellsten wandernden Umlagerungsprodukts (Fleck 6 in Fig. 2) und wurden vereinigt bei 0° i. V. zur Trockne gebracht.

[21]) K. Felix u. A. Krekels, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 290, 78 (1952).

Der nicht kristallisierte Rückstand wurde nun z. T. in der angegebenen Weise mit Dinitrofluorbenzol oder mit S-Methyl-isothioharnstoff umgesetzt. Beide Produkte hydrolysierten wir mit 5n-Salzsäure und untersuchten die Hydrolyseprodukte im Papierchromatogramm. Dabei zeigte sich beim Dinitrophenylderivat neben viel Dinitrophenylvalin ein kleiner aber deutlicher Fleck von Dinitrophenylglycin, beim Guanido-Derivat ebenfalls deutlich neben mehr α-Guanido-isovaleriansäure der Fleck des Glykocyamins.

S-Valyl-N-(glycyl-alanyl)-l-cystein

S-Benzyl-l-cystein[22]), nach du Vigneaud aus Cystein-hydrochlorid in flüssigem Ammoniak über die S-Na-Verbindung mit Benzylchlorid erhalten, zeigte nach Umkristallisieren aus Wasser den Schmp. 217° ($R_f = 0{,}25$).

N-Carbobenzoxy-glycyl-alanyl-(S-benzyl)-l-cystein. 2,8 g Carbobenzoxy-glycyl-alanin wurden in 50 ccm trockenem Tetrahydrofuran mit 1,4 ccm Triäthylamin feinst suspendiert und bei 0° mit 1 ccm Chlorkohlensäure-äthylester versetzt. Nach 15 Min. weiterem Vibrieren wurde die Lösung von 2,1 g S-Benzylcystein in 7 ccm 2n-wäßriger Kalilauge zugesetzt, bei Zimmertemperatur 10 Min. lang weitergerührt, aus dem Ansatz das organische Lösungsmittel i. V. abgedampft und die wäßrige neutrale Lösung bis zur schwachen Trübung mit 2n-HCl versetzt. Man filtrierte jetzt durch eine dünne Schicht von Aluminiumoxyd und säuerte das klare farblose Filtrat mit Salzsäure auf p_H 2 an. Dabei schied sich ein Niederschlag aus, der über Nacht fest wurde. Er wurde in 10 ccm Methanol heiß gelöst und mit derselben Menge Wasser versetzt, wonach sich 3,4 g, 72% d. Th., Kristalle vom Schmp. 112° abschieden.

$C_{23}H_{27}O_6N_3S$ (473,53) Ber. C 58,30 H 5,75 N 8,88
Gef. » 58,95 » 6,05 » 9,01

Glycyl-alanyl-l-cystein. 2,49 g der Carbobenzoxy-Verbindung wurden in 50 ccm flüssigem Ammoniak mit Na unter Verwendung des Vibro-Mischers vom Carbobenzoxy- und Benzylrest befreit. Nach Zusatz der berechneten Natriummenge wurde mit 2 g Ammonacetat abgestumpft und das Ammoniak im Stickstoffstrom vertrieben. Der trockene Rückstand wurde in 40 ccm 1n-Essigsäure aufgenommen und nach Extraktion des Dibenzyls durch Äther mit frisch bereiteter Quecksilberacetatlösung unter Vermeiden eines Überschusses versetzt. Nach mehrmaligem Waschen des Mercaptides mit sauerstoff-freiem Wasser auf der Zentrifuge wurde es in Wasser aufgeschlämmt, mit H_2O in 30 Min. zerlegt, das Quecksilbersulfid abzentrifugiert und die klare Lösung im Stickstoffstrom i. V. eingedampft. Hierbei hinterblieben äußerst zerfließliche Kristalle, die im Papierchromatogramm einheitlich den Flecken einer SH-Verbindung ($R_f = 0{,}12$) und in kleiner Menge den ihres Disulfids ($R_f = 0$) aufwiesen. Ausbeute 1 g.

Umsatz mit S-Valyl-thiophenol-hydrochlorid

300 mg des Tripeptids wurden in wenig Wasser gelöst und mit 3 g Valyl-thiophenol-hydrochlorid in 10 ccm Methanol 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die klare Lösung wurde nun mit zunehmenden Mengen Aceton versetzt, wobei wir jede Fraktion papierchromatographisch auf Einheitlichkeit kontrollierten und gleich zusammengesetzte Portionen vereinigt aus wenig Methanol mit Äther ausfällten. Es wurden auf diese Weise 90 mg eines farblosen wasserlöslichen Pulvers erhalten, das sich ab 180° zersetzte, gelbbraune Ninhydrin-Reaktion und verzögerte Nitroprussid-Reaktion gab und den R_f-Wert 0,06 hatte.

$C_{13}H_{24}O_5N_4S$, 2 HCl (421,34) Ber. N 13,30 Gef. N 13,16

Herrn W. Lüttgens, Mainz und Frau H. Spietschka, Frankfurt, danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Frau M. Gölz für präparative Mitarbeit. Dem „Fonds der Chemie" und der „Deutschen Forschungsgemeinschaft" sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung der Arbeit gedankt.

[22]) V. du Vigneaud, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4500 (1930).

Über die Lichtreaktion der o-Chinondiazide V. Mitteilung[1])

Übergänge heterocyclischer 6-Ringe in heterocyclische 5-Ringe

Von *Oskar Süs, Martin Glos, Karl Möller* und *Heinz-Dietrich Eberhardt*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt.-Ges.)

(Eingelaufen am 4. Juli 1953)

Bei der Übertragung der Lichtreaktion auf die Chinondiazide der heterocyclischen Reihe entstehen Cyclopentadien-Abkömmlinge mit einem angegliederten heterocyclischen Ring[2]). Als Ausgangsstoffe dienten Diazoverbindungen, bei denen sich die photoaktive Gruppe in dem isocyclischen Ring befindet.

Naheliegend war nun, die Lichtreaktion auch auf solche Chinondiazide der heterocyclischen Reihe zu übertragen, bei denen der heterocyclische Kern selber die Chinondiazidgruppe enthält. Bei analogem Verlauf der Reaktion wie in der aromatischen Reihe konnte man so z. B. aus Diazoverbindungen mit einem sechsgliedrigen Heteroring die Entstehung von Carbonsäuren eines heterocyclischen 5-Rings erwarten.

Über die Diazoverbindungen aus o-Oxyaminen der heterocyclischen Reihe sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Es erschien uns zunächst fraglich, ob es möglich sein könnte, die den o-Chinondiaziden der aromatischen Reihe entsprechenden heterocyclischen Analoga aufzubauen, nachdem die Existenz von heterocyclischen Verbindungen mit o-Chinon-Struktur nur in vereinzelten Fällen nachgewiesen werden konnte[3]).

Für unsere Versuche erschien uns das 4-Oxy-3-amino-chinolin als geeignetes Ausgangsmaterial. Diese Verbindung wurde von G. B. Bachman[4]) in einer originellen Ring-Synthese aufgebaut. Bei ihrer Diazotierung in salzsaurer Lösung fällt das Diazoniumchlorid in nahezu rein weißen Kristallen aus. Bei Zusatz von Alkali zu der isolierten Diazoverbindung verwandelt sich das kristalline

[1]) 4. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **579**, 133 (1953).

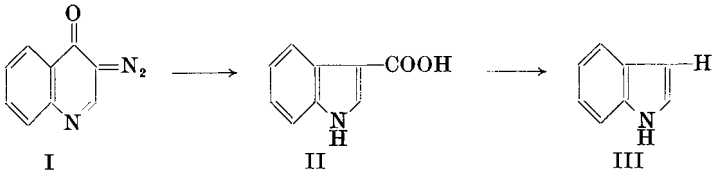
[2]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 138 (1953).

[3]) Kudernatsch, Mh. Chem. **18**, 615 (1897); v. Schickh u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2595 (1936).

Das aus dem von diesen Autoren beschriebenen 2,3-Pyridinchinon rein formelmäßig abzuleitende Chinondiazid dürfte aus strukturellen Gründen (Nachbarschaft der chinoiden Gruppe zum Heteroatom) einer Ringverengerung nicht zugänglich sein.

[4]) G. B. Bachman u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **69**, 365ff. (1947).

Produkt in ein bald erstarrendes Öl, das tief gelb gefärbte Chinondiazid (I).

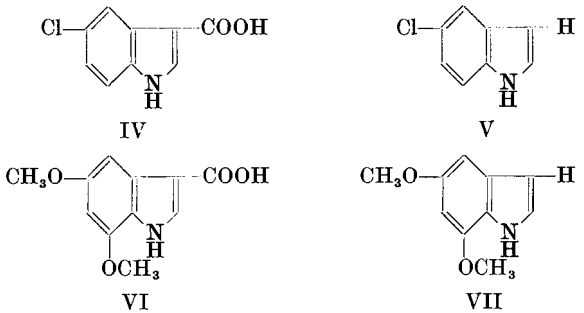


I II III

Zum Unterschied von dem Diazoniumsalz ist das Chinondiazid in organischen Lösungsmitteln gut löslich. Für die Chinonstruktur spricht die Elementaranalyse und die gelbe Farbe dieser Verbindung. Mit Polyoxyverbindungen, wie Phloroglucin kuppelt sie in kräftig rotbraunen Tönen.

Überraschenderweise verläuft die Lichtreaktion bei I überaus glatt. Schon während der Belichtung fällt aus der wäßrig-sauren Lösung das Umwandlungsprodukt, die Indol-3-carbonsäure (II) in kristallinem Zustand aus. Sie erwies sich als identisch mit einer nach R. Weissgerber[5]) dargestellten Säure und konnte durch Decarboxylierung in Indol (III) übergeführt werden.

Die gute Zugänglichkeit der Oxy-amino-chinoline nach der Bachmanschen Synthese und der glatte Verlauf der Lichtreaktion bei I gaben uns Anlaß, die Reaktion für die Darstellung substituierter Indole auszuweiten. In ebenso einfacher Weise gelingt die Photosynthese der Verbindungen IV und VI aus den entsprechend sub-



IV V

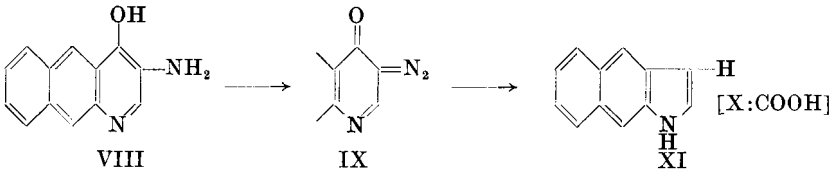
VI VII

stituierten Chinolin-chinon-diaziden. Die Carbonsäuren fallen in guter Ausbeute an und sind durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt in die gut kristallisierenden substituierten Indole überführbar (V und VII).

Die Indol-Synthese ist anwendbar auf höher kondensierte Ringsysteme. Ausgehend von der 2-Aminonaphthalin-3-carbonsäure ge-

[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 3526 (1910).

lang uns die Darstellung von Verbindung VIII, die in das Chinondiazid IX übergeführt werden konnte. Beim Erhitzen der hieraus durch Belichten erhältlichen 5,6-Benzoindol-3-carbonsäure (X) über ihren Schmelzpunkt i. V. destillierte das schön kristallisierende, in der Literatur noch nicht beschriebene 5,6-Benzoindol (XI) über.



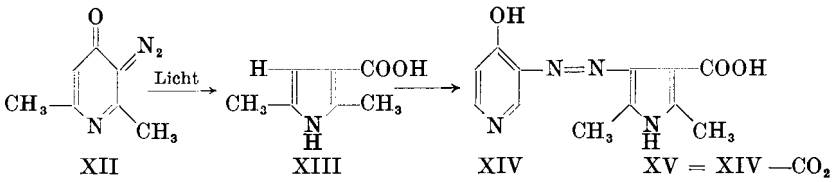
VIII IX XI

In weiteren Versuchen beschäftigten wir uns mit der Darstellung von o-Oxy-aminoverbindungen der Pyridinreihe, deren Diazoverbindungen bei analogem Verlauf der Lichtreaktion wie in der Chinolinreihe in Pyrrolderivate übergehen konnten. Die o-Oxyaminoverbindungen der Pyridinreihe sind bis jetzt noch schlecht zugängliche Verbindungen und in der Literatur nur spärlich beschrieben. Das 4-Oxy-3-amino-2,6-dimethyl-pyridin wurde von L. Hall und J. N. Collie[6]) aus der Nitro-Verbindung durch Reduktion mit Zinnchlorür dargestellt. Wesentlich einfacher verläuft die katalytische Reduktion unter Verwendung von Raney-Nickel. Bei der Diazotierung der Aminoverbindung erhält man eine schwach gelb gefärbte Lösung, die mit Polyoxyverbindungen kräftig kuppelt. Die Farbstoffe sind verlackbar und in ihren Nuancen den Farbstoffen aus den Chinondiaziden der Chinolinreihe sehr ähnlich. Die Isolierung der Diazoverbindungen in Substanz aus wäßrigen Lösungen gelang, vermutlich wegen ihrer großen Wasserlöslichkeit, nicht. Aus organischen Lösungsmitteln und bei Verwendung von Amylnitrit als Diazotierungsmittel ist sie in Form eines schwach gelb gefärbten Pulvers abscheidbar. Bei der Belichtung einer schwach sauren Lösung der Diazoverbindung XII konnte der Nachweis geführt werden, daß sie die Ringverengerungsreaktion eingeht und die erwartete 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure (XIII) entsteht. Infolge ihres energischen Kupplungsvermögens geht die intermediär auftretende Carbonsäure, auch schon im sauren Medium, mit noch unzersetzter Diazoverbindung Farbstoffbildung ein (XIV). Es findet demnach eine analoge Reaktion statt, wie bei der Entstehung der „Lichtfarbstoffe" aus Chinondiaziden der Benzolreihe mit negativen Substituenten[7]).

Der carboxylgruppenhaltige Farbstoff XIV ist nicht isolierbar. Er verliert schon in wäßriger Suspension CO_2 und geht über in den in prächtig braungelben Kristallen isolierbaren Farbstoff der For-

[6]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 238 (1898).
[7]) Liebigs Ann. Chem. **556**, 55ff. (1944).

mel XV. Die leichte Decarboxylierbarkeit der Azofarbstoffe aus der 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure wurde schon früher von H. Fischer und Mitarb.[8]) beobachtet. Der Konstitutionsbeweis für den Azofarbstoff XV konnte erbracht werden durch seine Synthese aus der nach einer Vorschrift von Küster[9]) dargestellten Carbonsäure



XII XIII XIV XV = XIV —CO_2

XIII, die mit XII in saurer Lösung gekuppelt wurde. Der erhaltene Farbstoff erwies sich als vollkommen identisch mit dem durch Photosynthese gewonnenen Präparat. Damit ist auch der Reaktionsmechanismus bei seiner Entstehung durch Einwirkung von Licht auf XII im Sinne der obigen Formulierung festgelegt.

Durch Einführung geeigneter Substituenten bei Chinondiaziden der Benzolreihe ist es uns gelungen, unter bestimmten Versuchsbedingungen die „Lichtfarbstoffbildung" zu unterdrücken und die Cyclopentadien-carbonsäuren selber zu isolieren[10]). Auch im Falle des Pyridino-chinondiazids (XII) konnten wir die Farbstoffbildung durch Anwendung tiefer Temperaturen und starker Lichtquellen ausschalten. Bei der Wahl dieser Versuchsbedingungen konnten wir uns auf die Erfahrungen bei der synthetischen Darstellung des Farbstoffes XIV stützen, wobei wir feststellten, daß die Farbstoffbildung erst beim schwachen Erwärmen oder beim längeren Stehen des Gemisches bei gewöhnlicher Temperatur eintritt. Wird dafür Sorge getragen, daß die Lichtreaktion schnell und ohne Temperaturerhöhung vonstatten geht, so erhält man eine fast farblose Lösung, aus der als einziges Reaktionsprodukt die 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure in gut kristallisiertem Zustand isoliert werden kann.

Beschreibung der Versuche

A) Indol

Chinolin-3,4-chinondiazid-3 (I)

20,5 g 3-Amino-4-oxy-chinolin-hydrochlorid[4]) werden in 60 ccm Salzsäure (1:1) suspendiert und dann bei 0—5° mit einer Lösung von 6,5 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser diazotiert. Man läßt noch $^1/_2$ Stunde rühren; das Diazoniumchlorid fällt in Form eines fast weißen Niederschlages aus. Es wird abgesaugt und

[8]) H. Fischer u. E. Bartholomäus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **76**, 482 (1911).

[9]) Küster, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **121**, 145 (1922).

[10]) Liebigs Ann. Chem. **556**, 85 (1944).

in einer Reibschale mit überschüssiger konz. Sodalösung verrieben. Das zunächst entstehende Öl verwandelt sich nach kurzem Reiben in eine gelbe kristalline Masse. Nach dem Absaugen erhält man durch Umkristallisieren aus Benzol oder Benzol-Petroläther goldgelbe Blättchen, die bei 129—130° (Zers.) schmelzen. Ausbeute 16,5 g.

$C_9H_5ON_3$ (171,2) Ber. N 24,55 Gef. N 24,48; 24,50

Indol-3-carbonsäure (II). 2 g Chinolin-3,4-chinondiazid-3 werden in 40 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 160 ccm Wasser dem Sonnenlicht ausgesetzt oder an einer geschlossenen Bogenlampe belichtet. Das Gefäß wird hierbei von außen mit Eis gekühlt. Die schwach gelbe Farbe der Lösung geht allmählich in Braun über und das Lichteinwirkungsprodukt scheidet sich als hellbrauner, kristalliner Niederschlag aus. Nachdem durch alkalische Kupplung der Lösung mit Phloroglucin keine Diazoverbindung mehr nachweisbar ist, wird abgesaugt. Der Rückstand wird in Bicarbonatlösung aufgenommen, die Lösung mit Tierkohle behandelt und das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Salzsäure wieder ausgefällt. Durch Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton erhält man die Indol-3-carbonsäure in weißen Nädelchen vom Schmp. 218°. Ausbeute 0,9 g.

$C_9H_7O_2N$ (161,2) Ber. C 67,07 H 4,38 N 8,69
Gef. » 67,31 » 4,19 » 8,71

Indol (III). 0,5 g Indol-3-carbonsäure werden in einem kleinen Säbelkolben im Ölbad auf 230° erhitzt. Unter starkem Aufschäumen schmilzt die Säure und beim Erhöhen der Badtemperatur auf 270° destilliert ein fast farbloses Öl über, das im Säbel erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt das Indol bei 52°. Mischschmp. mit authentischem Material gab keine Depression.

C_8H_7N (117,1) Ber. N 11,96 Gef. N 12,04

B) Chlorindol

a) 5-Chlor-2-(β-nitroäthyliden)-amino-1-benzoesäure

12,5 g 5-Chlor-2-amino-1-benzoesäure werden in 145 ccm Wasser und 15 ccm konz. Salzsäure gelöst und dann mit einer Lösung von Methazonsäure versetzt, die nach Bachman und Mitarb.[4]) bereitet wird.

Schon kurz nach dem Zusammengeben beginnt sich ein gelb-weißer Niederschlag abzuscheiden, der nach 18—24-stündigem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bildet das Kondensationsprodukt gelbliche Nädelchen, die sich beim Erhitzen bei 209 bis 210° zersetzen. Ausbeute 13 g.

$C_9H_7O_4N_2Cl$ (242,6) Ber. N 11,55 Cl 14,61
Gef. » 11,41 » 14,56

b) 6-Chlor-3-nitro-4-oxy-chinolin

Der Ringschluß bei der vorhergehenden Verbindung zum Chinolin-Derivat wird in Analogie zu den Angaben von Bachman und Mitarb.[4]) durchgeführt. Die Reaktionstemperatur darf hierbei 110° nicht übersteigen und wird für $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde auf dieser Höhe gehalten.

Von 12 g von a) werden 4,3 g b) vom Zersp. 332° erhalten.

$C_9H_5O_3N_2Cl$ (224,6) Ber. N 12,48 Cl 15,79
Gef. » 12,31 » 15,14

c) 6-Chlor-3-amino-4-oxy-chinolin-hydrochlorid

3,4 g 6-Chlor-3-nitro-4-oxy-chinolin werden in 150 ccm Methanol und 2 ccm konz. Ammoniakwasser suspendiert und unter Zusatz von 5 g Raney-Nickel katalytisch reduziert. Nach dem Absaugen des Katalysators wird die metha-

nolische Lösung mit gasförmigem HCl gesättigt und dann eingeengt. Es werden so 3 g Hydrochlorid erhalten, das farblose Kristalle vom Zersp. 330° bildet.

$C_9H_8ON_2Cl_2$ (231,1)	Ber.	N 12,12	Cl 30,69
	Gef.	» 12,02	» 30,34

d) 6-Chlor-chinolin-3,4-chinondiazid-3

3 g des Hydrochlorids werden in 40 ccm Salzsäure (1:1) unter Erwärmen gelöst und dann die Lösung auf 20° abgekühlt. Unter Rühren wird sie bei dieser Temperatur durch Eintropfen von insgesamt 5,5 ccm 2n-Natriumnitritlösung diazotiert. Das sich ausscheidende Reaktionsprodukt wird nach dem Abkühlen abgesaugt und dann mit überschüssiger konz. Sodalösung verrieben, wobei die anfänglich weiße Kristallmasse eine gelbe Farbe annimmt. Beim Umkristallisieren aus Monomethylglykol/Wasser erhält man gelbe Kristalle, die sich beim Erhitzen über 100° langsam dunkel färben und sich gegen 155° zersetzen. Ausbeute 2,3 g.

$C_9H_4ON_3Cl$ (205,6)	Ber.	N 20,44	Cl 17,25
	Gef.	» 20,65	» 16,78

e) 5-Chlor-indol-3-carbonsäure (IV)

2 g 6-Chlor-chinolin-3,4-chinondiazid-3 werden in 40 ccm Eisessig gelöst, die Lösung wird filtriert und dann mit 160 ccm Wasser versetzt.

Die Belichtung, Isolierung und Reinigung des Belichtungsproduktes erfolgt wie bei Verbindung II. Die 5-Chlor-indol-3-carbonsäure bildet nach dem Umkristallisieren aus Wasser farblose Nädelchen vom Schmp. 234—235°. Ausbeute 0,8 g.

$C_9H_6O_2NCl$ (195,6)	Ber.	C 55,26	H 3,09	N 7,16	Cl 18,13
	Gef.	» 54,89	» 3,30	» 7,29	» 17,83

f) 5-Chlor-indol (V)

Beim Erhitzen über den Schmp. zersetzt sich die 5-Chlor-indol-3-carbonsäure unter Aufschäumen und es entsteht das 5-Chlor-indol. Es läßt sich aus Wasser umkristallisieren, und man erhält so farblose Blättchen vom Schmp. 69°.

C_8H_6NCl (151,6)	Ber.	C 63,38	H 3,99	N 9,24	Cl 23,39
	Gef.	» 62,91	» 4,22	» 9,37	» 24,00

C) Dimethoxy-indol

3,5-Dimethoxy-2-(β-nitroäthyliden)-amino-1-benzoesäure

Sie wird nach der in den vorhergehenden Versuchen gegebenen Arbeitsvorschrift dargestellt.

Aus dem Gemisch der Lösungen von 18,5 g 2-Amino-3,5-dimethoxy-1-benzoesäure in 190 ccm Wasser und 15 ccm konz. Salzsäure und einer Methazonsäurelösung, die aus 13 g Ätznatron, 26 ccm Wasser, 13 g Nitromethan sowie 30 g Eis und 30 ccm konz. Salzsäure erhalten wird, scheiden sich 12 g gelborange Kriställchen des Kondensationsproduktes ab. Es schmilzt bei 172—173°.

$C_{11}H_{12}O_6N_2$ (268,2)	Ber.	N 10,45	Gef. N 10,44

6,8-Dimethoxy-3-nitro-4-oxy-chinolin

Der Ringschluß zum Chinolinderivat vollzieht sich unter den in den vorhergehenden Versuchen angegebenen Bedingungen. Aus 8 g Ausgangssubstanz werden 2 g des Chinolin-Derivates vom Schmp. 310° (Zers.) erhalten.

$C_{11}H_{10}O_5N_2$ (250,2)	Ber.	N 11,20	Gef. N 11,43

6,8-Dimethoxy-3-amino-4-oxy-chinolin-hydrochlorid

10 g Nitro-Körper werden in 230 ccm Dimethylformamid suspendiert und unter Zusatz von 10 g Raney-Nickel katalytisch reduziert. Während der Hydrierung tritt vollständige Lösung ein. Nach dem Abfiltrieren von dem Katalysator wird das Lösungsmittel i. V. abgedampft und der Rückstand mit wenig konz. Salzsäure behandelt. Man erhält das Hydrochlorid in Form von farblosen Kristallen, die sich beim Erhitzen über 250° zersetzen. Ausbeute 7,5 g.

$C_{11}H_{13}O_3N_2Cl$ (256,7) Ber. N 10,91 Gef. N 10,56

6,8-Dimethoxy-chinolin-3,4-chinondiazid-3

7,5 g der vorhergehenden Verbindung werden mit 20 ccm konz. Salzsäure zu einem dünnen Brei angerieben und dann unter Rühren und Eiskühlung bei 0—5° mit 7,5 ccm 2n-Natriumnitritlösung diazotiert. Nach vorübergehender Lösung scheiden sich farblose Kristalle des Diazoniumchlorids aus. Diese werden abgesaugt und durch Verreiben mit überschüssiger konz. Sodalösung in das Chinondiazid übergeführt. Es bildet nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther zitronengelbe Kristalle, die sich beim Erhitzen über 100° langsam dunkel färben und bei etwa 150° zersetzen. Ausbeute 5,5 g.

$C_{11}H_9O_3N_3$ (231,2) Ber. N 18,18 Gef. N 18,32

5,7-Dimethoxy-indol-3-carbonsäure (VI)

Das Chinondiazid (2 g) wird unter denselben Bedingungen wie Verbindung I belichtet. Das dunkelbraune Lichteinwirkungsprodukt ergibt nach dem Umfällen aus Bicarbonatlösung/Salzsäure und Umkristallisieren aus Wasser 700 mg farblose Kristalle vom Schmp. 178°.

$C_{11}H_{11}O_4N$ (221,2)	Ber.	C 59,72	H 5,01	N 6,33
	Gef.	» 59,86	» 5,70	» 6,06

5,7-Dimethoxy-indol (VII)

Wird die Dimethoxy-indol-carbonsäure über ihren Schmelzpunkt erhitzt, so spaltet sie unter Aufschäumen und teilweiser Zersetzung Kohlendioxyd ab. Beim Umkristallisieren aus Wasser scheidet sich VII zuerst in öligen Tröpfchen ab und erstarrt dann zu farblosen Kristallen vom Schmp. 159—160°.

$C_{10}H_{11}O_2N$ (177,2)	Ber.	C 67,78	H 6,26	N 7,90
	Gef.	» 67,71	» 5,96	» 7,97

D) 5,6-Benzindol

2-(β-Nitro-äthyliden)-amino-naphthoesäure

Diese Verbindung wird analog dem von Bachman u. Mitarb. beschriebenen Aminobenzoesäure-Derivat[4]) durch Kondensation von 2,3-Amino-naphthoesäure mit Methazonsäure dargestellt.

13 g 2,3-Amino-naphthoesäure werden in 350 ccm Wasser und 20 ccm konz. Salzsäure durch Erwärmen auf etwa 60° gelöst, unter Zusatz von etwas Aktivkohle von wenig Ungelöstem abgesaugt und langsam, so daß keine Kristallisation stattfindet, auf 28—30° abgekühlt. Zu dieser Lösung wird eine, aus 9 g Nitromethan bereitete Methazonsäurelösung in dünnem Strahl bei etwa 28—30° zufließen gelassen. Sobald etwa $^2/_3$ zugegeben sind, scheidet sich das Kondensationsprodukt als mikrokristalliner Niederschlag von zitronengelber Farbe aus. Ausbeute 11—12 g. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt in der 5-fachen Menge Dimethylformamid unter Erwärmen auf 40—50° gelöst, nach Zugabe von Aktivkohle filtriert und das Kondensationsprodukt mit der gleichen Menge Wasser wieder ausgefällt. Ausbeute etwa 9 g. Schmp. 205—206° (Zers.).

$C_{13}H_{10}O_4N_2$ (258,2)	Ber.	C 60,46	H 3,91	N 10,85
	Gef.	» 59,85	» 4,01	» 10,98

4-Oxy-3-nitro-6,7-benzochinolin

3,5 g Nitro-äthyliden-amino-naphthoesäure werden in 25 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert und unter mechanischem Rühren in einem Ölbad auf etwa 107—110° Innentemperatur erhitzt. Sobald bei dieser Temperatur Lösung eintritt, werden 1,3 g frisch geglühtes Natriumacetat auf einmal eingetragen. Dabei steigt die Temperatur auf 118—120° und nach 2—3 Min. scheidet sich das Chinolinderivat als grünlich-gelber, kristalliner Niederschlag ab. Es wird noch $^1/_2$ Stunde bei 118—120° nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und der Rückstand so lange mit Eisessig gewaschen, bis die Waschflüssigkeit farblos abläuft. Nach mehrmaligem Nachwaschen mit Wasser hinterbleiben 1,7 g Ringschlußprodukt. Schmp. 372—374° (Zers.), ab 340° Dunkelfärbung.

$C_{13}H_8O_3N_2$ (240,2)	Ber.	C 64,99	H 3,37	N 11,66
	Gef.	» 64,79	» 3,39	» 11,80

4-Oxy-3-amino-6,7-benzochinolin (VIII)

6 g Nitroverbindung werden in 300 ccm Methanol, dem 3 ccm konz. Ammoniakwasser zugesetzt sind, suspendiert und nach Zugabe von 10 ccm einer alkoholischen Raney-Nickel-Suspension bei Raumtemperatur unter 50 atü H_2 reduziert. Nach 4-stündiger Reaktionsdauer wird vom Katalysator abgesaugt und durch Zugabe von 10—15 ccm konz. Salzsäure die Aminoverbindung als Hydrochlorid gefällt. Nach dem Absaugen wird der gelblich-grün gefärbte Rückstand mit wenig, etwa 18-proc. Salzsäure, gewaschen. Ausbeute etwa 4 g. Die Substanz bleibt bis 420° unverändert. Sie kann aus Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure umkristallisiert werden. Beim Behandeln des Salzes mit warmer Sodalösung erhält man die freie Base als helianthinfarbenes, mikrokristallines Pulver mit metallischem Oberflächenglanz. Die freie Aminoverbindung kann, da sie immer geringe Mengen Salzsäure sehr hartnäckig festhält, nicht analysenrein erhalten werden. Zur Analyse wurde daher das Hydrochlorid verwendet.

$C_{13}H_{11}ON_2Cl$ (246,7)	Ber.	C 63,27	H 4,50	N 11,35	Cl 14,39
	Gef.	» 63,68	» 4,56	» 11,44	» 14,43

6,7-Benzochinolin-3,4-chinondiazid-3 (IX)

3 g Amino-hydrochlorid werden in einer Reibschale mit 12 ccm konz. Salzsäure innig verrieben und in etwa 660 ccm Wasser heiß gelöst. Nach Abfiltrieren von wenig Ungelöstem wird die Lösung auf etwa 35—40° abgekühlt und in rascher Tropfenfolge mit 8,5 ccm 2n-Nitritlösung versetzt. Während 2-stündigem Nachrühren scheidet sich mit fortschreitender Abkühlung die Diazoverbindung in Form grünlich-gelber Kristalle ab. Nach dem Abkühlen auf 5° wird abgesaugt und mit kalter, stark verd. Salzsäure gewaschen. Ausbeute 2,1 g. Beim Umkristallisieren aus Wasser, dem etwas Salzsäure zugesetzt wird, erhält man das Diazoniumchlorid in Form prismatischer Nadeln, die zumeist zu Rosetten vereinigt sind. Durch Behandeln des Diazoniumchlorides mit 10-proc. Sodalösung erhält man das Chinondiazid, das zur weiteren Reinigung aus Glykolmonomethyläther/Wasser umgefällt wird. Grünlichgelbe, mikrokristalline Substanz vom Schmp. 143° (Zers.), bei 139° Dunkelfärbung.

$C_{13}H_7ON_3$ (221,1)	Ber.	C 70,57	H 3,21	N 18,99
	Gef.	» 70,59	» 3,61	» 18,98

5,6-Benzindol-carbonsäure-3 (X)

0,2 g Chinondiazid werden in einer Reibschale mit 10 ccm konz. Salzsäure innig verrieben, mit 900 ccm Wasser in einen Kolben gespült und durch Erwärmen auf etwa 40° in Lösung gebracht. Nach Klärung mit Aktivkohle wird die

Lösung in einer flachen Schale im Sonnenlicht oder unter einer Kohlenbogenlampe bis zum Verschwinden der Kupplung mit Phloroglucin belichtet. Allmählich fällt ein flockiger Niederschlag von grünlichgrauer Farbe aus. In 1 bis 2 Stunden ist die Lichtreaktion beendet. Nach 2-stündigem Absitzen wird abdekantiert, der Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wird unter Erwärmen am Dampfbad in Sodalösung gelöst, mit Aktivkohle in der Kälte abgesaugt und das hellgelbe Filtrat mit 50-proc. Essigsäure tropfenweise bis zur sauren Reaktion versetzt. Dabei scheidet sich die Carbonsäure in Form gedrungener, prismatischer, farbloser Kristalle aus. Schmp. 204—206° (Zers.)

$C_{13}H_9O_2N$ (211,2)	Ber.	C 73,87	H 4,31	N 6,63
	Gef.	» 73,36	» 4,26	» 6,79

Methylester. Die Carbonsäure wird in Essigester gelöst und mit einem geringen Überschuß von Diazomethanlösung in Essigester versetzt. Nach einer Viertelstunde wird das überschüssige Diazomethan durch einige Tropfen Essigsäure zerstört und die Lösung bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Bicarbonatlösung, dann mit Wasser geschüttelt. Beim starken Einengen der getrockneten Lösung scheidet sich der Ester in Form derber, rhombischer Kristalle von gelblichweißer Farbe ab. Das so erhaltene Kristallisat enthält vermutlich Kristalllösungsmittel und schmilzt unscharf bei 80—90°. Nach dem Trocknen am Wasserbad oder Auswaschen mit wenig Gasolin liegt der Schmp. bei 199°, bei 196° beginnendes Sintern.

$C_{14}H_{11}O_2N$ (225,2) Ber. N 6,22 Gef. N 6,52

5,6-Benzindol (XI)

Zur Decarboxylierung der Säure wird reines Produkt im Sublimationsrohr bei Wasserstrahlvakuum im Luftbad auf etwa 230° erhitzt. Unter Gasentwicklung und Aufblähen zersetzt sich die Säure. Das Decarboxylierungsprodukt setzt sich in Form derber Kristalle von schwach gelblichweißer Farbe ab. Die Substanz schmilzt scharf bei 192°. Wird das Decarboxylierungsprodukt aus Äthanol umkristallisiert, dann erhält man die Verbindung in Form farbloser, spießiger Nadeln.

$C_{12}H_9N$ (167,2)	Ber.	C 86,18	H 5,44	N 8,37
	Gef.	» 85,92	» 5,61	» 8,57

E) 2,6-Dimethyl-4-oxy-pyridin-3,3′-azo-2′,5′-dimethylpyrrol

a) 4-Oxy-3-amino-2,6-dimethyl-pyridin

Die Substanz wird durch Reduktion des gut zugänglichen 4-Oxy-3-nitro-2,6-dimethyl-pyridins[6]) am besten durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel erhalten.

10,6 g dieser Verbindung werden in 150 ccm Methanol suspendiert und in Gegenwart von Raney-Nickel unter Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Reduktion ist nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff beendet. Die vom Katalysator befreite, methanolische Lösung wird i. V. zur Trockne eingeengt, wobei das Amin als kristalliner Rückstand verbleibt. Es ist aus Propanol oder sehr wenig Wasser umkristallisierbar und wird aus beiden Lösungsmitteln in Form farbloser Stäbchen vom Schmp. 238,5° (Sintern ab 237°) erhalten. Für die Weiterverarbeitung ist es zweckmäßig, die Base in ihr Hydrochlorid überzuführen. Sie wird in überschüssiger, 18-proc. Salzsäure gelöst, die saure Lösung über Aktivkohle filtriert und i. V. eingeengt. Sobald der Kolbeninhalt zu einem dicken Kristallbrei erstarrt ist, saugt man das Hydrochlorid ab und wäscht mit abs. Äthanol nach.

b) Diazoverbindung (XII)

Diazotierung in Äthanol mit Amylnitrit. 4 g des unter a) erhaltenen Hydrochlorids werden in trockenem, feinst pulverisiertem Zustand in 75 ccm abs. Äthanol suspendiert und unter Eiskühlung 3,5 g Amylnitrit langsam zulaufen gelassen. Unter ständigem Umschütteln gibt man dann noch 1 ccm 4-proc. äthanolische Salzsäure hinzu. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluß 10 Min. im Eisbad bei 0—3°, anschließend 10 Min. bei 10° ständig umgeschüttelt und schließlich durch vorsichtiges Anwärmen auf 30° gebracht. Bei dieser Operation geht das Hydrochlorid der eingesetzten Verbindung in Lösung. Gleichzeitig fällt ein Teil der Diazoverbindung in Form gut ausgebildeter, blaßgelber Prismen aus, die abgesaugt wurden. Das Filtrat wird nun nach Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung mit Aktivkohle gereinigt. Bei allmählichem Zugeben von abs. Äther zu der Lösung wird eine weitere Menge an Diazoverbindung gewonnen. Die Fällung wird unter Stickstoff abgesaugt und 3-mal mit einer eiskalten Mischung aus abs. Äther und 1 Teil abs. Äthanol gewaschen. Die gegen Luftsauerstoff sehr empfindliche, schwach gelblich gefärbte Diazoverbindung wird im Hochvakuum über Ätznatron getrocknet. Schmp. 200—202° nach Sintern ab 192°. Gesamtausbeute 3,2 g. Die weitere Reinigung der Verbindung geschieht durch Umfällung aus abs. Äthanol mit abs. Äther.

$C_7H_8ON_3Cl$ (185,6)	Ber.	N_{Diazo}	15,10	N_{Gesamt}	22,66	Cl 19,14
	Gef.	»	14,91	»	22,31	» 19,50

Diazotierung in wäßriger Lösung: 0,4 g reines 4-Oxy-3-amino-2,6-dimethyl-pyridin werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 0,72 ccm konz. Salzsäure versetzt. Bei 0° wird dann unter mechanischem Rühren die Lösung von 0,21 g Natriumnitrit in 1 ccm Wasser zugetropft. Die Abscheidung der gebildeten Diazoverbindung aus der wäßrigen Lösung gelang nicht. Es erwies sich als zweckmäßig, für die Darstellung des Lichtreaktionsproduktes (folgender Versuch) die Lösung direkt zu verwenden.

c) Lichtreaktionsprodukt (XIV)

Die in obigem Versuch erhaltene Diazotierungslösung wird mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit Sonnenlicht unter Eiskühlung bestrahlt. Bei mittlerer bis schwacher Lichtintensität wird die Lösung etwa 5 Stunden ausgesetzt, wobei rasch Gelbfärbung eintritt, die allmählich in orangebraun übergeht. Bei Stehen über Nacht kristallisieren aus der nicht vollständig ausbelichteten Lösung die orangefarbenen Nadeln des 2,6-Dimethyl-4-oxy-pyridin-3,3′-azo-2′,5′-dimethyl-pyrrols in einer Menge von 40 mg aus. Das Rohprodukt schmilzt bei 244° (Zers.). Bei Einengen der ausbelichteten Lösung werden nochmals 50 mg einer weniger reinen Fraktion erhalten. Der intermediär entstehende carboxylhaltige Azofarbstoff ist nicht isolierbar. Er verliert während des Ausbelichtungsprozesses in der wäßrigen Lösung CO_2.

Der Farbstoff XIV fällt als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 21% d. Th. an. Aus Eisessig/Wasser (2:1) umkristallisiert, schmilzt er scharf bei 246°. Für die Analyse wurde das Farbstoffhydrochlorid bei Zimmertemperatur über Ätznatron konstant getrocknet. Die Analyse spricht für den Gehalt von 1 Mol Kristallwasser. (Siehe Analysenwerte bei dem folgenden Versuch.)

$C_{13}H_{16}ON_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ (298,8)	Ber.	C 52,30	H 6,41	N 18,77
	Gef.	» 52,16	» 6,23	» 19,15

d) Konstitutionsbeweis für Verbindung XIV

Die diazotierte Lösung von 0,4 g 4-Oxy-3-amino-2,6-dimethyl-pyridin (Gesamtvolumen 25 ccm) wird mit der Lösung von 0,4 g 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure (XIII) in 5 ccm Methanol und 10 ccm Wasser versetzt, die Mischung sofort mit Aktivkohle filtriert, dann auf 30° angewärmt und 1—2 Stunden stehen

gelassen. Hierbei scheiden sich unter gleichzeitiger CO_2-Entwicklung sehr feine orangefarbene, ineinander verfilzte Nädelchen ab. Ausbeute 0,5 g, 53% d. Th.

Durch konzentriertes Arbeiten, wobei jedoch ein weniger reiner Farbstoff erhalten wird, kann die Ausbeute bis zu 85% verbessert werden. Das erhaltene Hydrochlorid des Azofarbstoffs ist aus Eisessig/Wasser (2:1) umkristallisierbar, wobei die Substanz unter relativ starken Verlusten in kleinen, glitzernden Nädelchen vom Schmp. 244° ausfällt. In den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, außer Dimethylformamid und von Alkoholen ist die Verbindung schwer löslich. Der Mischschmp. des Präparats mit dem zuvor beschriebenen Hydrochlorid (XIV) gibt keine Depression. In ihren Eigenschaften besteht völlige Übereinstimmung.

$C_{13}H_{16}ON_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ (298,8)	Ber.	C 52,30	H 6,41	N 18,77	Cl 11,84
	Gef.	» 52,51	» 6,38	» 18,70	» 11,76

e) 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure (XIII)

0,2 g Diazoverbindung XII werden in der Kälte in 200 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird über Tierkohle filtriert und dann in einer Glasschale unter einer Kohlenbogenlampe belichtet. Durch Außenkühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung wird die Temperatur der schwach gelb-grünen Lösung auf —10° gehalten. Nachdem durch Kupplung mit Phloroglucin keine Diazoverbindung mehr nachweisbar ist, wird die Reaktionslösung zur Entfernung des in Spuren entstandenen Farbstoffes XV mit Tierkohle behandelt und dann filtriert. Nun wird insgesamt 6-mal mit abnehmenden Mengen Äther ausgeschüttelt, und die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers unter Stickstoff verbleiben 150 mg eines schwach gelbbraun gefärbten Stoffes. Dieser wird zur Reinigung in 25 ccm Äther in der Wärme gelöst, die Lösung nach der Behandlung mit Tierkohle bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und dann in einem Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt. Nach Wiederholung dieser Reinigung erhält man die 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure (XIII) in farblosen Nadelbüscheln oder in zu Rosetten vereinigten kleinen Prismen vom Schmp. 209° (Zers.). Sie ergab mit authentischem Material[9]) keine Depression.

$C_7H_9O_2N$ (139,1)	Ber.	C 60,44	H 6,52	N 10,08
	Gef.	» 60,33	» 6,81	» 9,79

Wird die Säure bis zu ihrem Schmp. erhitzt, so spaltet sie CO_2 ab, und an den kalten Teilen des Reaktionskölbchens kondensiert sich das 2,5-Dimethyl-pyrrol als schwach gelb gefärbtes Öl.

(Abgeschlossen am 17. Oktober 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. – Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. – Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

583. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium
der Universität Erlangen)

(Eingegangen am 24. Juni 1953)

Über den Aufbau des Isopren-Skeletts aus Crotonaldehyd und Formaldehyd und eine neuartige Klasse von Terpenen. I. Mitt.

Von *Rudolf Pummerer, Franz Aldebert, Franz Büttner, Fritz Graser, Ewald Pirson, Helene Rick* und *Heinrich Sperber*

Die Entstehung des im Pflanzenreich so wichtigen Bausteins Isopren oder seiner Vorstufen ist noch in Dunkel gehüllt. Es ist nur ziemlich sicher, daß Kohlenhydrate zu Isopren umgewandelt werden. Von den durch Vergärung der Kohlenhydrate gebildeten Abbauprodukten könnten vor allem Aceton, Brenztraubensäure, Acetaldehyd bzw. neuerdings Essigsäure den Anspruch erheben, als Bausteine einer biologischen Isopren-synthese zu gelten.

Vor mehreren Jahren faßte der erste von uns den Plan, das Isopren-Skelett aus Crotonaldehyd und Formaldehyd aufzubauen, um dann durch Hydrierung und Wasserabspaltung zum Isopren zu gelangen. Dieser Weg führte allerdings im Endprodukt nicht zum Isoprenskelett, sondern zu einem Dimeren davon, welches den Zugang zu einer neuartigen Klasse von Terpenen eröffnet.

Die Kondensation von Crotonaldehyd und Formaldehyd[1])

Die Kondensation von Crotonaldehyd und Formaldehyd verläuft in schwach saurem, besser schwach alkalisch-wäßrigem Medium, das durch Zusatz von Pyridin oder Natriumacetat erzeugt wird, beim Kochen zwar in der gewünschten Richtung zu einem verzweigten Fünfkohlenstoff-Skelett. Dieses läßt sich jedoch nicht festhalten, sondern reagiert im Laufe von 20 -24 Stunden gleich weiter unter Bildung eines zweifach ungesättigten cyclischen Dialdehyds der Formel $C_{10}H_{12}O_2$. Er kann am besten im Hochvakuum aus dem Gemisch der Reaktions- bzw. Vorprodukte herausfraktioniert werden. Erwärmt man die Ausgangsmischung nur auf 70°, so entstehen Vorprodukte von vermutlich aldoxanartigem Charakter, die sich bei der Nachkondensation bei 100° in denselben Dialdehyd umwandeln lassen. Einen Teil der Ausgangsaldehyde muß man unverändert lassen, da bei zu lang dauernder Kondensation der Dialdehyd weiter verändert wird. Die Ausbeute an Dialdehyd beträgt 20—23% der Theorie, wenn man die folgende Bildungsgleichung zugrunde legt:

$$2\,C_4H_6O + 2\,CH_2O - 2\,H_2O = C_{10}H_{12}O_2$$

Die Eigenschaften des Dialdehyds

Der Dialdehyd ist ein ganz blaß grünlichgelbes Öl von angenehmem Geruch, das bei 101°/0,01 siedet. Weder durch weitere sorgfältige Fraktionierung noch durch chromatographische Adsorption war die Substanz farblos zu erhalten. In Wasser ist der Dialdehyd nur schwer löslich (etwa 1%), die gelbliche Lösung reagiert neutral und gibt keine Reaktion mit Eisen-(III)-chlorid. Mit Wasserdampf — selbst mit überhitztem von 200° — ist der Dialdehyd äußerst schwer flüchtig. Das Molekulargewicht ist in Benzol das einfache. Als Molrefraktion errechnet sich für einen Dialdehyd mit zwei nichtkonjugierten C=C-Doppelbindungen der Wert 45,27, während 46,50 gefunden wurde. Die Exaltation beträgt also 1,23, während Crotonaldehyd eine solche von 1 zeigt. Die Konjugation einer C=C-Doppelbindung mit einer der Aldehydgruppen ist also wahrscheinlich und wird durch die Ergebnisse des Ozonabbaus (s. u.) erwiesen.

Mit Säuren, besonders aber mit Alkalien, verharzt der Dialdehyd sehr rasch. Mit Hydroxylamin liefert er ein Dioxim, mit Semicarbazid ein ganz schwach gelbliches Disemicarbazon, mit Phenylhydrazin ein farbloses Di-phenylhydrazon. Der Dialdehyd rötet fuchsinschweflige Säure, reduziert in der Hitze Fehlingsche Lösung, löst

[1]) Die Beteiligung meiner Mitarbeiter an den Ergebnissen wird im Text des experimentellen Teils durch deren Anfangsbuchstaben gekennzeichnet. Pummerer.

sich in konz. Natriumbisulfitlösung unter Wärmetönung auf. Je nach der Arbeitsweise entstehen dabei zwei verschiedene Produkte, von denen aber keines mehr als 2 Moleküle Bisulfit gebunden enthält. Bei der Oxydation mit kaltem Permanganat liefert der Dialdehyd Oxalsäure (21,4 Mol%), Bernsteinsäure und, falls wenig hiervon auftritt, auch Essigsäure.

Von den beiden Aldehydgruppen läßt sich unter sehr milden Bedingungen nur eine mit 1% HCl enthaltendem Methanol (Äthanol oder Butanol) bei Raumtemperatur acetalisieren, während die andere, zu der eine C=C-Doppelbindung konjugiert steht, nicht angegriffen wird. Diese tritt erst in Reaktion, wenn der Dialdehyd mit Äthylen- oder Propylen-glykol in Benzollösung mit etwas p-Toluolsulfonsäure gekocht wird, wobei dann zweifach cyclische Doppelacetale entstehen.

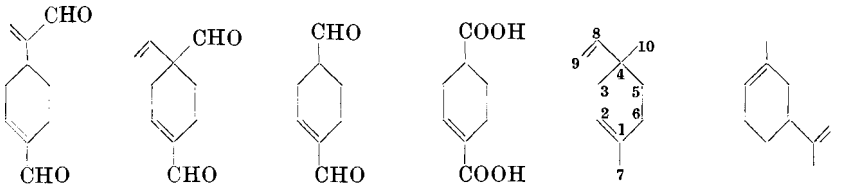
Das Dimethylacetal oxydiert sich meist an der Luft schon unter Bildung einer Acetal-carbonsäure, die sicherer und rascher nach Delépine mit Silberoxyd und Alkali erhalten wird. Die nicht acetalisierte Aldehydgruppe bildet in normaler Weise ein Oxim, Semicarbazon und Azin des Acetals.

Konstitution des Dialdehyds

Zunächst wurde mit Silberoxyd in alkalischer Suspension nach Delépine eine Dicarbonsäure (XII) gewonnen, bei deren Dehydrierung mit Selen durch gleichzeitige Wasserstoffverschiebung p-Äthylbenzoesäure (XIII) auftrat[2]). Es mußte sich also um ein p-Derivat eines ungesättigten Cyclohexans handeln. In dieselbe Richtung wies der Ozonabbau des Dialdehyds[3]). Als erstes Abbauprodukt entstand hierbei Formaldehyd, der auf das Vorhandensein einer Vinylgruppe hindeutet. Als Hauptspaltstück wurde der noch unbekannte Δ_1-Tetrahydro-terephthal-dialdehyd (III) gewonnen, neben dem auch etwas Δ_1-Tetrahydro-terephthal-aldehydsäure und Δ_1-Tetrahydro-terephthalsäure (IV) auftrat. Die Konstitution des Δ_1-Tetrahydro-terephthal-dialdehyds wurde durch Oxydation zur Δ_1-Tetrahydro-terephthalsäure bestimmt, die mit einem nach A. v. Baeyer dargestellten Präparat[4]) identifiziert wurde. Die Reinigung der Dicarbonsäure mußte bei uns wie bei v. Baeyer über den wasserdampfflüchtigen Dimethylester erfolgen. Beim Ozonisieren scheidet sich das Ozonid bald als grünlichweiße Gallerte ab, was der Grund sein mag, warum eine der beiden Doppelbindungen in den Spaltstücken erhalten bleibt.

[2]) Dissertation E. Pirson, Erlangen 1946.
[3]) Dissertation H. Rick, Erlangen 1949.
[4]) Liebigs Ann. Chem. **251**, 308/9 (1889).

Die Abbaureaktionen des Dialdehyds und der Dicarbonsäure lassen sich sowohl mit einer normalen Terpen-konstitution (I) eines Dipenten-dials wie mit der eines Δ_3-Cyclohexen-1-vinyl-1,4-dialdehyds (II) erklären. Reduktionsversuche der beiden Aldehydgruppen



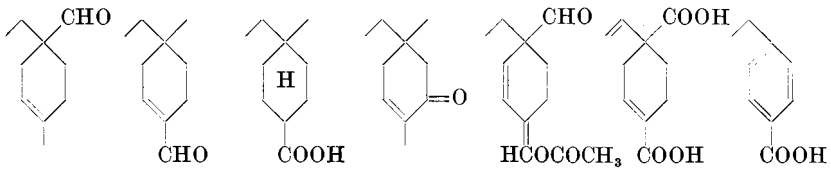
zu Methylgruppen nach Wolff-Kishner führten zu einem Kohlenwasserstoff, der sich durch Dehydrierung nicht in p-Cymol verwandeln ließ, wie es bei einem richtigen Terpen-derivat zu erwarten gewesen wäre, und der auch einen um 8° niedrigeren Siedepunkt hatte, als er dem Limonen oder Dipenten zukommt. Da die p-Stellung der Substituenten bewiesen ist, scheiden m-Formeln aus und dem Kohlenwasserstoff muß die Formel V zukommen.

Wir haben eine große Anzahl von Derivaten dieser terpenoiden Reihe teils durch Abbau des Dialdehyds, teils synthetisch dargestellt und benennen die Stammsubstanz V der Einfachheit halber mit dem Namen Paradipren. Das Dipren (VI), durch Dimerisation aus 2 Molekülen Isopren unter 250° dargestellt[5]), ist eine m-Verbindung mit Isopropylengruppe. Die entsprechende p-Verbindung führt den Namen Limonen bzw. als Racemform Dipenten, so daß der Name Paradipren frei ist[6]). Der Dialdehyd ist somit als Paradiprendial zu bezeichnen, der perhydrierte Kohlenwasserstoff — das Analogon zum p-Menthan — als Paradipran. Vorausgreifend bemerken wir, daß hydrierte Stufen der beiden Monoaldehyde 10-Oxo- und 7-Oxo-paradipren sowohl durch Abbau des Paradiprendials wie synthetisch gewonnen worden sind, nämlich das 8,9-Dihydroparadipren-10-al (VII) und die betreffende Carbonsäure sowie das 8,9-Dihydro-paradipren-7-al (VIII) und die zugehörige Carbonsäure (vgl. III. Mitteilung). Die perhydrierte

[5]) Th. Wagner-Jauregg, Liebigs Ann. Chem. **488**, 176 (1931); Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lenartz, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1163 (1943).

[6]) Die Bezifferung wählen wir wie bei den Terpenen, vgl. V. Das quartäre C-Atom ist asymmetrisch, wir haben es also mit Racemverbindungen zu tun. Bei den perhydrierten Verbindungen kann *cis-trans*-Isomerie auftreten, ebenso bei Δ_2-Stellung der Doppelbindung. Es wäre zweckmäßig, Dipren in Δ_6-Carvestren umzutaufen, um so seine Zugehörigkeit zur Reihe des (Δ_1) Carvestrens zu kennzeichnen. Dann würde der Name Dipren für alle isomeren Terpenkohlenwasserstoffe $C_{10}H_{16}$ mit *gem*-Methyl-vinylgruppe frei.

Säure IX ist mit dem entsprechenden Terpen-derivat, der Hexahydro-cuminsäure, nicht identisch, tritt aber auch in *cis-* und *trans*-Form auf. Endlich wurde das quartäre Kohlenstoffatom durch Permanganat-Oxydation des 8,9-Dihydro-6-oxo-paradiprens (X)



VII VIII IX X XI XII XIII

in Form von β-β-Methyl-äthylglutarsäure und α,α-Methyl-äthylbernsteinsäure gefaßt (s. IV. Mitteilung). Wie der Crotonaldehyd liefert auch Paradiprendial ein Monoenolacetat, für das wir nach unserer Formel die Bildung einer semicyclischen Doppelbindung unter Wanderung eines H-Atoms von C_3 an C_7, also eine 1,4-Wanderung annehmen müssen, wie es auch durch die hohe Exaltation von 2,66 nahegelegt wird (XI).

Reaktionsmechanismus der Bildung des Paradiprendials

Grundsätzlich sind drei Hauptwege denkbar, nach denen Crotonaldehyd und Formaldehyd miteinander reagieren können[7]).

1. Der erste von uns hat seinerzeit gemeinsam mit H. Kehlen, H. Hahn und Fr. Johne eine durch Licht bewirkte Spaltung von Diäthyläther durch Formaldehyd aufgefunden, bei der Pentaglycerin und β-Methyltrimethylenglykol entstanden. Die Bildung von Pentaglycerin ist nur durch Spaltung der Ätherbrücke unter Anlagerung von H . . . CHO zu erklären[8]), was als „Formalyse" bezeichnet wurde. Am Licht entsteht auch aus Formalinlösung Glyoxal, was auch auf vorherige Bildung des Radikals —CHO hindeutet[8a]), das sich dann verdoppelt. Crotonaldehyd wurde an der Quarzlampe viele Tage lang mit Paraformaldehyd belichtet, ohne daß die geringste Reaktion eintrat. Daher ist auch beim Erwärmen ohne Licht eine Anlagerung von H . . . —CHO an die C=C-Doppelbindung des Crotonaldehyds sehr unwahrscheinlich. Daß beim Erhitzen von Crotonaldehyd mit Formalin im Rohr auf 160—180° (6 Stunden) wenigstens geringe Mengen von Paradiprendial[9]) ent-

[7]) Siehe F. Büttner, Dissertation Erlangen 1947, S. 13ff., wo das noch ausführlicher unter Berücksichtigung des Schlüsselatoms Sauerstoff diskutiert ist.

[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 867 (1942).

[8a]) Wenn der Weg nicht über den Glykolaldehyd führt.

[9]) Diplomarbeit L. Schwank, Erlangen 1944. Damals wurde nur das Dinitrophenylhydrazon aus einer unscharf siedenden Fraktion gewonnen.

stehen, kann besser auf den Reaktionsmechanismus 3 zurückgeführt werden. Um die Fähigkeit einer normalen Doppelbindung auf die Anlagerung von Formaldehyd zu prüfen, wurde Cyclohexen mit Paraformaldehyd unter Ausschluß von Wasser im Rohr auf 140—250° 8—36 Stunden erhitzt. Es trat keine Reaktion ein, das Cyclohexen wurde unverändert zurückgewonnen.

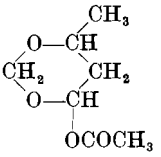
2. Die Anlagerung von wasserfreiem Formaldehyd an Doppelbindungen in Form von H . . . CHO ohne Zuführung von Lichtenergie dürfte also kaum anzunehmen sein. Dagegen ist die Anlagerung von Formaldehydhydrat, das bekanntlich in der wäßrigen Lösung nach Absorptionsmessungen fast ausschließlich zugegen ist, von H. J. Prins eingehend studiert worden[10]), zuerst am Styrol. Die Anlagerung erfolgt hier so, daß die Addenden HO . . . CH_2OH an die Doppelbindung angelagert werden, wobei im Falle des Styrols die HO-Gruppe in die α-, die CH_2OH-Gruppe in die β-Stellung geht. Die Anlagerung erfolgt mittels Eisessig-Schwefelsäure oder wäßriger Schwefelsäure. Beim Zimtaldehyd ist aber Prins die Anlagerung nicht gelungen, ebensowenig uns beim Crotonaldehyd. Zu einer Lösung von 4 Mol Paraformaldehyd in Eisessig +20% konz. H_2SO_4 wurde bei 40° unter Rühren 1 Mol Crotonaldehyd portionsweise zugegeben, um die stark exotherme Reaktion zu mäßigen. Es entstand kein Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Crotonaldehyd, sondern das Octatrienal von Kuhn und Hoffer[11]). Wenn man den Ansatz ohne Formaldehyd macht, entsteht ebenso Octatrienal, und zwar z. Tl. in der festen, ebenfalls bereits beschriebenen Form langer gelber Nadeln, die sich an der Luft in eine gelbe amorphe Masse verwandeln. Der Versuch zeigt, daß die Prins-Reaktion auf Crotonaldehyd ebensowenig wie auf Zimtaldehyd anspricht, also beim Bildungsmechanismus des Paradiprendials in schwach saurem oder alkalischem Medium erst recht keine Rolle spielen dürfte. Außerdem ist an unseren Versuchen bemerkenswert, daß man auch sauer in Eisessig-Schwefelsäure Octatrienal aus Crotonaldehyd in ebensoguter Ausbeute und besserer Haltbarkeit erhält, als wenn man mit Piperidinacetat arbeitet.

Da die Prins-Reaktion auch in wäßriger Säure vor sich gehen kann, haben wir auch Crotonaldehyd und Paraformaldehyd in 20-proc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur 8—10 Stunden geschüttelt. Die Mischung war dann homogen geworden und lieferte bei der Destillation die Hauptfraktion vom Sdp. 74—95°/16 und eine weitere vom Sdp. 95—115°/16. Nach Acetylierung der Haupt-

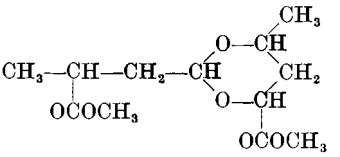
[10]) Chem. Zbl. **1918**, I, 168; Chem. Zbl. **1919**, II, 1001;] Chem. Zbl. **1920**, I, 423; Chem. Weekbl. **16**, 1510 (1919).

[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2164 (1930) sowie R. Kuhn u. Chr. Grundmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 98 (1936).

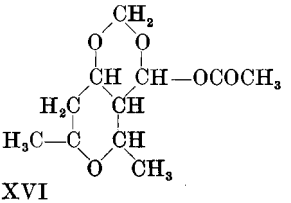
fraktion wurde eine Acetylverbindung vom Sdp. 92—95°/15 (XIV) und eine vom Sdp. 161—164°/15 (XV) beobachtet. Da bei der Destillation schon eine Veränderung des primären Kondensationsproduktes vor sich gegangen sein könnte, haben wir auch vor der Destillation acetyliert und dabei neben XIV noch eine Acetyl-



XIV



XV



XVI

verbindung XVI erhalten. Acetylverbindung XIV erwies sich als die des Aldoxans aus Aldol und Formaldehyd, das gleichzeitig von E. Späth, Lorenz und Freund[12]) aufgeklärt wurde. Die Acetylverbindung XV ist das Diacetat des dimeren Acetaldols. Acetylverbindung XVI fassen wir als Abkömmling eines Aldoxans aus Dialdan[13]) und Formaldehyd auf. Auch in diesen Fällen ist also keine Prins-Reaktion zwischen Crotonaldehyd und Formaldehyd nachweisbar geworden, wohl dagegen zeigt sich die außerordentlich große Neigung des Crotonaldehyds, Wasser aufzunehmen und wieder Aldol zu liefern, aus dem er entstanden ist. Auch bei der Reaktion in 0,67-proc. Kaliumcarbonatlösung entstehen XIV und XV. In konz. Kaliumcarbonatlösung entsteht dagegen ein Harz, das vermutlich über Methylol-acetaldol durch Zusammentritt vieler Moleküle gebildet wird. Molgewicht in Dioxan (kryoskop.) etwa 1000 (Formelskizze im Versuchsteil).

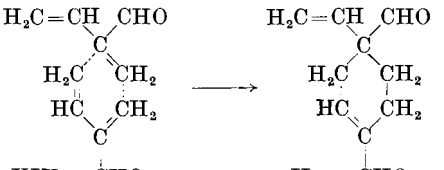
3. Dieser Tendenz des Crotonaldehyds, Wasser anzulagern, hat man auch bei der Erklärung der Bildung von Paradiprendial Rechnung zu tragen, da die Wasseranlagerung unter den Kondensationsbedingungen wahrscheinlich auch in alkalischer Lösung vor sich geht. Büttner hat als erste Phase die Bildung von Acetaldol angenommen, das dann im Gegensatz zum Crotonaldehyd eine

[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 354 (1944).
[13]) Dieselben, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 722 (1943).

reaktionsfähige Methylengruppe in der α-Stellung enthält, die mit Formaldehyd reagieren kann. So würde dann zunächst das α-Methylol-aldol (XVII) entstehen, das unter Abspaltung von 2 Molekülen Wasser Isoprenal (XVIII = 2-Formylbutadien) liefern könnte.

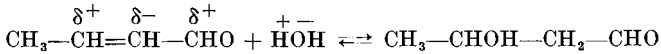
XVII XVIII

Von dieser Verbindung führt ungezwungen der Weg der Dimerisation durch Dien-Synthese zum Paradiprendial (XIX).



XIX 2 Isoprenal II Paradiprendial

Daß Aldol wie Crotonaldehyd mit Formaldehyd reagiert, läßt sich wohl experimentell mit einem analogen Ansatz und etwa gleicher Ausbeute dartun[14]), doch ist unter den Kondensationsbedingungen in kochender schwach alkalischer Lösung auch eine Umwandlung von Aldol in Crotonaldehyd in gewissem Umfang anzunehmen, wahrscheinlich ein Gleichgewicht folgender Art:

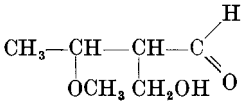


Der Versuch beweist darum nicht das, was wir zeigen wollen. Infolgedessen hat F. Büttner in einer selbständigen Arbeit (siehe 2. Mitteilung) den beständigeren Methyläther des Aldols, den β-Methoxy-butyraldehyd der Kondensation mit Formaldehyd unter unseren Bedingungen (kochendes Wasser + Pyridin) unterworfen und dabei in geringerer Ausbeute, aber vorzüglicher Reinheit Paradiprendial erhalten.

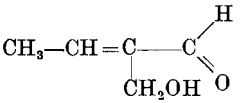
Läßt man β-Methoxy-butyraldehyd kalt in 1-proc. Kaliumcarbonatlösung mit Formaldehyd reagieren, so ensteht wohl als Zwischenprodukt analog XVII die erwartete α-Methylolverbindung des β-Methoxy-butyraldehyds (XX), sie spaltet aber sofort 1 Mole-

[14]) Vgl. das betreffende Beispiel des Deutschen Patents 821 204, angemeldet 2. 7. 1949, in dem die Darstellung des Paradiprendial beschrieben ist. Erfinder R. Pummerer mit E. Pirson und H. Rick, übertragen auf Cassella Farbwerke Mainkur.

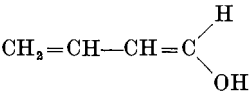
kül Methanol ab unter Bildung von α-Methylolcrotonaldehyd (XXI), der in Derivaten gefaßt werden konnte, so als Phenylhydrazon, Dinitrophenylhydrazon, als Tritylderivat und Dimedonkondensationsprodukt. Die Reindarstellung dieses Oxyaldehyds selbst ist



XX



XXI



XXII

wegen seiner Neigung zur Bildung von Aldoxanen mit den anwesenden Aldehyden und der Entstehung beträchtlicher Mengen von Crotonaldehyd noch nicht gelungen. Die Vorstellung, daß α-Methylol-crotonaldehyd durch weitere Abspaltung von 1 Mol Wasser aus der 1,4-Stellung in Isoprenal übergehen kann, das wir oben als Zwischenprodukt annahmen, macht keine Schwierigkeiten. Außerdem kann Crotonaldehyd selbst ja als 1,4-Enol (XXII) bei der Acetylierung reagieren, Methylol-crotonaldehyd könnte auch aus dieser Form Wasser zu Isoprenal abspalten. Die Wasserabspaltung aus der Methylolverbindung wäre also die zweite Phase, während nach dieser Reaktionsdeutung als dritte die obige Dien-Synthese aus 2 Mol Isoprenal folgt. Natürlich kann auch der Übergang XVII → XVIII in 2 Phasen der Wasserabspaltung erfolgen, wobei zuerst die α-Methylen-Doppelbindung und dann — vielleicht bei höherer Temperatur — die in β-Stellung entstehen könnte. Es muß nämlich bemerkt werden, daß bei unserer Kondensation zwischen Crotonaldehyd und Formaldehyd zunächst immer Fraktionen von Dialdehyd entstehen, die noch mehr Sauerstoff enthalten, vielleicht Aldoxane, die sich vom α-Methylol-crotonaldehyd oder dem isomeren α-Methylen-aldol ableiten. Erst bei der Destillation i. V. und dann wiederholter Fraktionierung im Hochvakuum erhielt man nach weiterer Wasserabspaltung einwandfreie Analysenzahlen (Rick) und Refraktionswerte.

Die Annahme des 2-Formylbutadiens als Zwischenprodukt, das sich dann zu 2 Molekülen unter Dien-Synthese zu einem Dialdehyd des Vinylcyclohexens zusammenlagert, findet eine starke Stütze an inzwischen bekannt gewordenen Beobachtungen bei Butadienen, die andere ungesättigte Gruppen in der 2-Stellung tragen. So hat K. Alder mit Joseph Haydn gefunden, daß aus 2-Phenylbutadien in ganz analoger Weise ein 1,4-Diphenyl-1-vinyl-Δ_5-cyclohexen entsteht (XXIII)[15]). Amerikanische Forscher[16]) haben 1949

[15]) Liebigs Ann. Chem. **570**, 201 (1950).

[16]) C. S. Marvel u. Neal O. Brace, J. Amer. chem. Soc. **71**, 37 (1949).

Die amerikanischen Forscher haben die Selendehydrierung mit dem gleichen Ergebnis durchgeführt.

für das 2-Cyanbutadien (XXIV) den analogen Reaktionsverlauf festgestellt und durch Dimerisation das Dinitril (XXV) der Dicarbonsäure (XII) erhalten, die der erste von uns mit E. Pirson[17]) schon 1946 durch Oxydation unseres Dialdehyds nach Delépine gewonnen und durch Selendehydrierung und gleichzeitige Decarboxylierung und Wasserstoffverschiebung zu p-Äthylbenzoesäure (XIII) abgebaut hatte. Neuerdings wurde dasselbe Dinitril auch vom Allylcyanid aus durch Kondensation mit Formaldehyd erhalten[18]), wobei primär 2-Cyan-butadien entstehen kann. Die Infrarotabsorption des Dinitrils wie des Dimethylesters der Dicarbonsäure zeigt nach Marvel und Brace deutlich an, daß eine Carboxylgruppe mit der C=C-Doppelbindung (unserer Δ_1-Stellung) konjugiert ist, die andere am quartären C-Atom dagegen unkonjugiert. Diese optische Beweisführung ergänzt unsere chemische (s. o. Δ_1-Tetrahydro-terephthalsäure) aufs beste[18a]).

Bezüglich der Cyclohexenring-Bildung durch Dien-Synthese aus zwei in 2-Stellung substituierten Butadienen ergibt sich aus den zuletzt zitierten Arbeiten anderer Autoren und der unsrigen folgender Schluß: Wenn der in 2-Stellung des Butadiens stehende Substituent R ungesättigt ist, z.B. die Cyan-, Phenyl-, Carboxylester- oder Formylgruppe, dann wird die anliegende 1,2-Doppelbindung dienophil und in die Ringbildung einbezogen. Ist der Substituent R eine Methylgruppe wie im Isopren, dann wird die den Substituenten nicht tragende Doppelbindung dienophil, da aus Isopren vorwiegend Dipenten, bei niederer Temperatur daneben auch Dipren, gebildet wird. Von den ungesättigten Gruppen weiß man, daß sie auch die anliegende einfache Olefinbindung aktivieren (Styrol, Acrylsäurenitril, Acrolein). Das tun sie auch im Butadien, wie sich nun gezeigt hat.

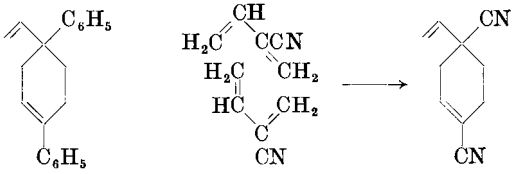
Bei den einfachen, in Pflanzen aufgefundenen Terpenen findet sich die Gruppierung des Paradiprens nicht, wohl dagegen wird in der Dextropimarsäure an einem seitenständigen Cyclohexen-Ring ein

[17]) Dissertation Pirson, Erlangen 1946.

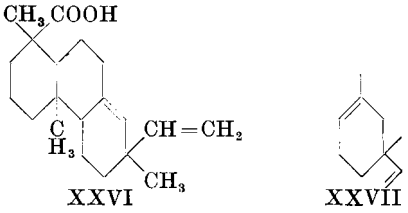
[18]) Ch. C. Price, G. A. Cypher u. I. V. Krishnamurti, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2987 (1952).

[18a]) Die Darstellung des Esters der Paradipren-disäure-(7,10) und deren Depolymerisation zu Estern der Butadien-2-carbonsäure ist Gegenstand der drei USA-Patente 2587558 vom 26. 2. 1950, 2480892 vom 6. 9. 1949 und 2548184 vom 10. 4. 1951, die alle drei am 25. 6. 1948 von Westfahl und Sears, Goodrich Comp. N. Y. angemeldet sind. Pyrogene Zersetzung von 2-Methyl-2,3-acetoxyl-(oder halogen-)butansäureester oder Δ_1-Cyclohexencarbonsäureester werden durch Pyrolyse bei 400—700° intermediär zu Butadien-2-carbonsäureestern zerlegt, die sich aber unter den Versuchsbedingungen zu Paradiprendisäureestern dimerisieren. Diese wurden bei 750—850° zum Butadien-2-carbonsäureester depolymerisiert, der bei —50° abgefangen wird und sich zu einem linearen Kautschuk (Molgew. 25000) polymerisieren läßt.

quartäres C-Atom mit Vinyl- und Methyl-gruppe in *gem*-Stellung angenommen (XXVI).



XXIII XXIV XXV



XXVI XXVII

Unter den Dimerisationsprodukten des Isoprens findet sich auch der später nicht mehr bearbeitete Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$ von Lebedew angegeben, der ein m-Derivat mit Methyl- und Vinyl-gruppe in *gem*-Stellung (XXVII) sein soll[19]). Aus dem Ozonid soll α-Methyl-α-acetonyl-glutarsäure entstehen, die ölig und im Beilstein mit einem Fragezeichen versehen ist.

Beschreibung der Versuche

Paradipren-dial (7, 10) (Pi., R.)

9 Mol Crotonaldehyd (630 g, 750 ccm) werden mit 9 Mol Formaldehyd (270 g = 900 ccm 30-proc. Formalinlösung) unter Zusatz von 90 g krist. Natriumacetat (oder 90 ccm Pyridin) in einem 2-l-Kolben unter Rückfluß 25 (bzw. 22) Stunden gekocht. Das anfangs trübe, dann klar werdende Reaktionsgemisch wird beim Ansatz mit Natriumacetat nach etwa 12 Stunden wieder trüb, beim Erkalten scheidet sich eine ölige, braunrote Schicht (etwa 1 l) ab, die im Scheidetrichter von der wäßrigen getrennt und zur Entfernung von Natriumacetat mehrmals mit heißem Wasser gewaschen wird. Dann befreit man sie i. V. von Wasser und Aldoxanen, worauf die Substanz selbst von 120—148°/15 übergeht. Dann wird zweimal an der Vigreux-Kolonne im Hochvakuum ziemlich rasch destilliert, um zu starke Verharzung zu vermeiden. Das zweite Mal werden beim Sdp. 101—103°/0,01—0,1 162—177 g (22—24% d. Th.) an Dialdehyd erhalten (R.) Im Kolben hinterbleiben bedeutende Mengen eines übelriechenden Harzes. Wenn die prozentuale Ausbeute auch niedrig erscheint, so ist doch zu bedenken, daß man in

[19]) Chem. Zbl. **1914**, I, 1406 ff. 45, 1315.

einem Arbeitsgang über 3—4 Zwischenphasen hinweg ein völlig neues Ringsystem damit bequem erschließen kann. Bei Rückgewinnung von Crotonaldehyd und Formaldehyd beträgt die Ausbeute zwischen 30 und 40%.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164) Ber. C 73,14 H 7,37
Gef. » 72,87; 72,58; 72,59; 72,72 » 7,56; 7,43; 7,39; 7,30

Kryoskop. Molgew. in Benzol gef. 171, 169, 166.

$d_{17^0} = 1{,}07428$; $n_D^{17} = 1{,}5208$; Molrefr. M_D Ber. 45,27, Gef. 46,50; Exaltation 1,23.

Die Darstellung von Paradiprendial wurde auch in siedendem Toluol bzw. Xylol versucht, wobei auf 2 Mol Crotonaldehyd 2 Mol Wasser, 2 Mol Formaldehyd als Paraldehyd, 300 ccm des Lösungsmittels und 32 ccm Pyridin zugesetzt wurden. Die Ausbeuten an Dialdehyd betrugen 7 bzw. 19% d. Th.

Ein Ansatz von 50 ccm Formalinlösung (33,6-proc.) und 20 ccm Crotonaldehyd wurde im Bombenrohr 3 Stunden auf 160°, dann nochmals $3^1/_2$ Stunden auf 180° erhitzt. Aus einer Fraktion 6 (1,3 g) vom Sdp. 115—124°/15 wurde erstmals das Dinitrophenylhydrazon des Paradiprendial durch wiederholtes Umkristallisieren aus Dioxan-Alkohol (1:1) mit dem Schmp. 254—256° erhalten[20]). (L. Schwank, 1944).

Paradiprendial aus β-Methoxy-butyraldehyd (B.)

204 g β-Methoxybutyraldehyd (2 Mol) und 162 g 37-proc. Formalinlösung (2 Mol) wurden mit 50 g reinem Pyridin im elektrisch beheizten Luftbad bei 115° unter Rückfluß 6 Stunden gekocht, dann wurde die Badtemperatur auf 130° gesteigert und noch 14 Stunden weiter erhitzt. Das Anfangs-p_H der Reaktionsmischung war 5,5, nach dem Abkühlen ist die Flüssigkeit einheitlich, gelb und riecht stark nach Crotonaldehyd. Die leichtflüchtigen Bestandteile wurden i. V. bei einer Innentemperatur von 50° abdestilliert, das hinterbleibende gelbe Öl (104 g) i. V. zweimal an der Vigreux-Kolonne fraktioniert. Eine Fraktion vom Sdp. 142—148°/14, die bei 185—200° (Bad) überging, erwies sich als Paradiprendial (21,7 g). 4g des Öles wurden in 40 ccm Methanol mit 3,8 g Hydroxylaminhydrochlorid, 3,0 g wfr. Soda und soviel Wasser, daß alles gelöst war, angesetzt. Das Oxim (3,2 g) kristallisierte bald aus und zeigte sofort ohne Umkristallisieren den richtigen Schmp. 131—132°.

Aus einer Fraktion vom Sdp. 85—95°/14 konnte das *Phenylhydrazon des α-Methylolcrotonaldehyds* gewonnen werden. 8 g Subst. wurden mit 8 g Phenylhydrazin vermischt, wobei Wärmeentwicklung auftrat. Nach Stehen über Nacht in Äther aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet, nach Abdestillieren des Äthers fraktioniert. Rotes Öl (5 g), Sdp. 162—165°/0,01, das nach mehrtägigem Stehen kristallisierte. Aus Wasser, Schmp. 112—114°. Mischprobe.

Beim Stehen an der Luft färbte sich das hellgelbgrünliche Öl der Hauptdarstellung aus Crotonaldehyd allmählich rötlich-braun. Beim Durchlaufen durch eine Al_2O_3-Säule wird diese Färbung in der obersten Schicht zurückgehalten, die gelbgrünliche Farbe ändert sich auch bei zweimaligem Durchlauf nicht.

Zur Prüfung auf Einheitlichkeit wurden bei einer zweiten Destillation die ersten und letzten 10 g getrennt aufgefangen. Der erste Anteil siedete bei 108,5 bis 109°/0,5, der Hauptlauf bei 109—115°/0,5—0,6, der letzte Anteil bei 115 bis 115,5°/0,6. Der erste Anteil mag noch etwas Vorlauf enthalten haben. Die Schmelzpunte der Phenylhydrazone (s. dort) des ersten und letzten Anteils waren 141° bzw. 142°, Mischschmp. 142°, ab 138—139° jeweils geringe Zers.

[20]) Diplomarbeit Schwank, Erlangen 1944.

Di-phenylhydrazon (Pi). Es läßt sich aus äquivalenten Mengen (1 Aldehyd: 2 Phenylhydrazin) in 80-proc. Eisessig oder abs. Methanol (doppelte Gewichtsmenge der Komponenten) durch Stehenlassen bei Raumtemeperatur binnen 14 Stunden darstellen, ist zunächst gelb gefärbt, bildet aber nach 1—2-maligem Umkristallisieren aus Eisessig/Methanol/Wasser oder 90-proc. Isopropanol farblose Nadeln vom Schmp. 140—141°.

$C_{22}H_{24}N_4$ (344,34)	Ber.	C 76,70	H 6,97	N 16,27
	Gef.	» 76,71; 76,94	» 6,96; 7,11	» 16,10; 15,85

Di-oxim (Pi.). 4 g Dialdehyd wurden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 100 ccm Wasser versetzt. 3,5 g salzsaures Hydroxylamin und 4,25 g Natriumbicarbonat werden in 40 ccm Wasser gelöst und unter Umrühren zur Aldehydlösung gegeben. Nach einigem Rühren fällt ein kristalliner, weißer Niederschlag aus, die Mutterlauge wird mit Wasser gefällt. Gesamtausbeute 3 g, nach Umkristallisieren aus Chlorbenzol und Benzol Schmp. 130—131°.

$C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194)	Ber.	C 61,82	H 7,23	N 14,42
	Gef.	» 62,10	» 7,28	» 14,04

Die Aldehydgruppen lassen sich mit Hydroxylaminsulfat nach Schulze[21]) titrieren. In Methanol mit Bromphenolblau als Indikator wurden die Molekulargewichte 175,3; 178,4; 176,2 erhalten (ber. 164).

Beim Versuch vom Dioxim durch Wasserabspaltung mit Essigsäureanhydrid zum Dinitril zu gelangen, wurde statt dessen die Diacetylverbindung des Oxims erhalten. Es handelt sich demnach um ein α-Oxim.

Di-semicarbazon (Pi.). Zu der stark verd. wäßrig-methanolischen Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid und Kaliumacetat wird die berechnete Menge Dialdehyd gegeben, worauf während 1 Stunde die Abscheidung von blaßgelben Kristallen vom Schmp. 205° erfolgt, die in den üblichen Solventien unlöslich, in Methanol schwer löslich sind. In konz. Lösung erhält man gelbe Kristalle von höherem Schmp. Beim Stehenlassen von Mutterlauge der Darstellung, besonders beim Verdünnen mit Wasser, fällt ein rein weißer Niederschlag aus — etwa $^1/_{10}$ der gelben Kristallisation. Diese letztere läßt sich durch Umkristallisieren aus Methanol mit Tierkohle nicht entfärben. Der weiße Anteil hat dieselbe Zusammensetzung und denselben Schmp. wie die gelbe Hauptmasse.

$C_{12}H_{18}O_2N_6$ (278,31)	Ber.	C 51,79	H 6,52
	Gef.	» 51,51; 51,71	» 6,39; 6,82

Verhalten des Paradiprendials gegen Natriumbisulfit (Gr.)

Der Dialdehyd löst sich in konz. Natriumbisulfitlösung unter Erwärmung auf, doch ist es nicht gelungen, daraus eine analysenreine Bisulfitverbindung zu erhalten. Die Spaltung der frisch bereiteten Lösung am Wasserbad mit überschüssiger verd. Schwefelsäure ergab während 2 Stunden eine trübe Emulsion, aus der wieder reiner Dialdehyd zurückgewonnen wurde (40%), identifiziert durch das Diphenylhydrazon vom Schmp. 140—142°C (Mischprobe). Auch nach 2-monatigem Stehen der Bisulfitlösung an der Luft war das Ergebnis dasselbe. Mit einem Mol Bisulfit erfolgt nur unvollständige Lösung.

Um die feste Bisulfitverbindung zu isolieren, wurde der Aldehydlösung das Wasser mit Äthanol oder besser Isopropanol entzogen. Die hinterbleibende feste amorphe Masse wurde zur Trennung der Bisulfitverbindung von Bisulfit mit Methanol wiederholt ausgekocht, die Methanollösung eingeengt, wobei ein weißer,

[21]) Angew. Chem. **47**, 258 (1934).

amorpher, hygroskopischer Rückstand erhalten wurde, den man am besten im Hochvakuum bei 100° unter CO_2 2 Stunden trocknet.

$C_{10}H_{14}O_8S_2Na_2$ (372,32)	Ber.	C 32,2	H 3,76	S 17,2
	Gef.	» 33,92; 33,56	» 4,49; 5,08	» 17,4

Nach nochmaligem 5-stündigem Stehen im Hochvakuum bei 100° war der C-Wert 30,75, der H-Wert 4,87.

Die nur mit Bisulfit und Eindampfen erzeugte Bisulfitverbindung dürfte überwiegend die normale Struktur einer doppelten Oxysulfonsäure aufweisen, da sie normal spaltbar ist. Bei der mit Methanol behandelten Verbindung ist dagegen die Spaltbarkeit bezüglich einer Sulfogruppe verlorengegangen, so daß nach der Spaltung mit Schwefelsäure eine Dialdehydsulfonsäure vorzuliegen scheint, entstanden aus einer Substanz, die auch an einer C=C-Doppelbindung Bisulfit angelagert hatte, wie dies F. Tiemann beschrieben hat[22]).

Die Dialdehydsulfonsäure enthält 2 freie Aldehydgruppen, die mit Dinitrophenylhydrazin nachzuweisen waren. Aus 5 g Bisulfitverbindung wurden 5,5 g (67% d. Th.) an brauner Dinitrophenylhydrazonsulfonsäure erhalten, die in Wasser mit gelber Farbe löslich war und aus Eisessig umgelöst amorph blieb.

$C_{22}H_{22}O_{11}N_8S$ (606,52)	Ber.	C 43,56	H 3,63	N 18,48	S 5,28
	Gef.	» 43,68; 43,62	» 4,32; 4,18	» 18,45	» 4,63

10-Dimethylacetal (Pi.)

50 g Dialdehyd wurden in 200 g Methanol mit 1% HCl-Gehalt langsam unter Rühren eingegossen und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei Rotfärbung eintritt. Durchschütteln mit geringem Überschuß an verd. Sodalösung, zweimal Waschen der öligen Acetalschicht mit Wasser, Destillation i. V., dann im Hochvakuum, Sdp. 115°/0,1; 45,5 g.

$d_{22,5} = 1{,}0559$; $n_D^{22,5} = 1{,}501$;

M_DBer. 57,78, Gef. 58,68, Exalt. 0,9

was darauf hindeutet, daß die in 7-Stellung stehende Aldehydgruppe noch mit der Δ_1-Doppelbindung konjugiert und nicht acetalisiert ist. Die schwierigere Acetalisierbarkeit ist beim Benzaldehyd und anderen α,β-ungesättigten Aldehyden bekannt[23]). Das Metylacetal fällt meist grünlich aus, ist aber in reinstem Zustand farblos.

Oxim. Aus Äther-Petroläther, Schmp. 80—82°.

$C_{12}H_{19}O_3N$ (225,28)	Ber.	C 63,97	H 8,50	N 6,22
	Gef.	» 64,48	» 8,50	» 6,13

Semicarbazon. Schmp. 206—207°.

$C_{13}H_{21}O_3N_3$ (267,22)	Ber.	C 58,40	H 7,92
	Gef.	» 58,50	» 8,00

Azin. 7 g Acetal in 10 ccm Methanol wurden mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt und mehrere Stunden stehen gelassen. Durch Zugabe von Wasser fiel eine ölige Substanz aus, die nach Reiben kristallisierte, abfiltriert und mit viel Wasser

[22]) Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 3297 (1898); **32**, 812 (1899).
[23]) Adkins u. Adams, J. Amer. chem. Soc. **47**, 1358 (1925).

gewaschen wurde. Aus möglichst wenig heißem Methanol mit Wasser ausgespritzt, ebenso noch zweimal aus Isopropanol, Schmp. 165—166°. Die Verbindung ist unlöslich, auch in Wasser, Natronlauge, löslich in heißer verd. Schwefelsäure.

$C_{24}H_{36}O_4N_2$ (416,55)	Ber.	C 69,20	H 8,71	N 6,73
	Gef.	» 68,62	» 8,86	» 6,98; 6,74

10-Methylacetal-7-carbonsäure (Pi.)

Beim Stehen an der Luft oxydieren sich die meisten — nicht alle — Präparate von 10-Methylacetal zur 7-Carbonsäure, die sich in weißen Kristallen abscheidet.

Man reinigt sie am besten durch Waschen mit Benzol, da sie beim Umfällen ölig herauskommen, Schmp. 127—130°. Ausgiebiger und sicherer ist die Oxydation mit Silberoxyd. 10 g Acetal werden in 50 ccm Methanol gelöst, dazu 38 g Silbernitrat in wenig Wasser gelöst gegeben und unter Rühren Natronlauge (15 g in 200 ccm Wasser) zugetropft. Nach dem Absitzen wird vom Silberoxyd abfiltriert, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet mit Calciumchlorid und erhält nach Verdampfen des Lösemittels öldurchtränkte Kristalle, die nach dem Waschen mit Isopropanol den Schmp. 131—133° zeigen. Man kann auch auf Ton streichen und aus Eisessig umkristallisieren. Titriert wurde in Methanol-Wasser (1:1) mit Phenolphthalein.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226,2)	Ber.	C 63,69	H 8,02	Äquival.	226,2
	Gef.	» 63,62; 63,60	» 7,82; 7,94	»	226, 227, 225

Paradiprendial-10-butylacetal (Sp.)

230 g Dialdehyd werden mit 1 l abs. n-Butanol verdünnt; dann wird langsam unter Umschütteln 1,06 l 2-proc. butanolischer Chlorwasserstoffsäure zulaufen gelassen. Gelbfärbung, später starke Rotbraunfärbung. Nach $2^1/_2$-tägigem Stehen mit fester Soda neutralisiert, mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, Butanol i. V. entfernt, Rückstand im Hochvakuum destilliert.

1. Lauf 106—111°/0,8, 32 g.
2. » 114—144°/0,8, 6 g
3. » 144—150°/0,8, 248 g (57% d. Th.), bei nochmaliger Destillation 152—155°/0,9.

$C_{18}H_{30}O_3$ (294,22)	Ber.	C 73,42	H 10,27
	Gef.	» 73,46	» 10,51

Semicarbazon, Schmp. 154—155°.

$C_{19}H_{33}O_3N_3$ (351,49)	Ber.	C 64,92	H 9,46	N 11,96
	Gef.	» 64,74	» 9,54	» 11,97

Die Acetale des Paradiprendials sind wichtige Zwischenprodukte für die Darstellung des Paradiprenal-10 und des Paradiprens. Das Butylacetal läßt sich genauer als das Methylacetal bei der Fraktionierung vom Dialdehyd trennen.

Die Diacetale des Paradiprendials mit zweiwertigen Alkoholen (Sp.)

a) Mit *Aethylenglykol.* 142 g Paradiprendial wurden mit 160 g (3 Mol) Äthylenglykol unter Zusatz von 0,6 g p-Toluolsulfonsäure in 400 ccm Benzol gelöst und mit Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach $7^1/_2$ Stunden waren etwa 90%

des abzuspaltenden Wassers (30 ccm statt 33 ccm) übergegangen. Dann wurde mit Äther verdünnt, dreimal mit 10-proc. Natronlauge und mit Wasser ausgeschüttelt, Lösemittel entfernt und im Hochvakuum destilliert. Die erste Destillation ergab 134,6 g (62% d. Th.) vom Sdp. 140—180°/0,4—1, die zweite 116,4 g 155—159°/0,3.

$C_{14}H_{20}O_4$ (252,30)	Ber.	C 66,64	H 7,99
	Gef.	» 66,51	» 7,84

b) Mit *1,2-Propandiol.* 65 g Paradiprendial wurden mit 92 g 1,2-Propandiol (3 Mol) in 260 ccm Benzol unter Zusatz von 320 mg p-Toluolsulfosäure etwa 6 Stunden im Wasserabscheider auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt, wobei sich 14,1 ccm Wasser (ber. 14,2) abschieden. Aufarbeitung wie oben. 1. Dest. ergab 93,5 g (84% d. Th.), 132—152°/0,3, nach weiterer zweimaliger Fraktionierung Sdp. 143—146°/0,1.

$C_{16}H_{24}O_4$ (280,35)	Ber.	C 68,54	H 8,63	Dichte $d_4^{23} = 1{,}0965$
	Gef.	» 68,54	» 8,91	$n_D^{23} = 1{,}4950$
Molrefraktion	Ber.	M_D 74,44	Gef. 74,56	E_M 0,12

Die bei dem 10-Methylacetal wegen der Konjugation einer Aldehydgruppe mit der C=C-Doppelbindung noch bestehen gebliebene Exaltation ist also beim 7,10-Diacetal mit dem Fortfall der freien Aldehydgruppe fast ganz verschwunden.

8,9-Dihydro-paradiprendial-propylenglykol-diacetal

20,2 g des Propylenglykol-diacetals wurden in Methanol mit Palladium-Glycerinkohle hydriert, wobei ziemlich rasch, am Schluß langsam innerhalb $2^1/_2$ Stunden 1818 ccm Wasserstoff, entsprechend 1 Mol, aufgenommen wurden. Bei der Hochvakuum-Destillation ging der Hauptlauf von 148—152°/0,2 über, 15,5 g, 70% d. Th. Bei nochmaliger Destillation Sdp. 145—147°/0,1, farblose, geruchlose, ziemlich viskose Flüssigkeit.

$C_{16}H_{26}O_4$ (282,37)	Ber.	C 68,04	H 9,29
	Gef.	» 67,85	» 9,26

8,9-Dihydro-paradipren-dial (Sp.)

Durch Hydrolyse wurden 45,5 g des Dihydrodiacetals durch einstündiges Kochen mit 25 ccm Wasser, 4 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Methanol gespalten. Hauptfraktion 138—140°/5; 20 g, 75% d. Th., nochmals mit Vigreux-Kolonne; 2. Lauf 109—111,5°/0,2; 3. Lauf 111,5—113°/0,2; 10,8 g. Der zweite Lauf erwies sich als noch nicht ganz rein und gab etwas zu niedrigen C-Wert, wie wir es meistens bei den Acetalspaltungen beobachten mußten.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,4)	Ber.	C 72,26	H 8,49
	Gef.	» 71,46	» 8,93

Der in 8,9-Stellung hydrierte Dialdehyd ist farblos und konnte auch durch wiederholte Fraktionierung nicht analysenrein erhalten werden.

Phenylhydrazon. 0,8 g Dihydro-paradipren-dial in Methanol ließ man langsam zu einer Lösung von 1,0 g Phenylhydrazin in 1 g Methanol-Eisessig zulaufen. Nach mehrstündigem Stehen wohl ausgebildete, farblose vierseitige Prismen.

$C_{22}H_{26}N_4$ (346,36)	Ber.	C 76,26	H 7,57	N 16,18
	Gef.	» 75,96	» 7,47	» 16,28

Oxydationsversuche mit Paradiprendial

1. Oxydation zur Dicarbonsäure (Pi.)

Frisch destill. Dialdehyd (5 g) wurde in 50 ccm Methanol gelöst und mit 21 g Silbernitrat in 60 ccm Wasser versetzt, dann wurde nach Zusatz von 20 ccm 2n-Natronlauge 3 Stunden geschüttelt, während deren weitere 375 ccm Lauge zugefügt wurden. Wenn sich das Silberoxyd abgesetzt hat und keine Fehlingsche Reaktion mehr eintritt, ist die Reaktion beendet. Man filtriert, wäscht mit alkalischem Wasser nach, macht mit Schwefelsäure kongosauer und äthert aus. 4,5 g Säure, die durch etwas ölige Substanz verunreinigt ist, werden mit etwas Chloroform vom Öl, das Fehlingsche Lösung schwach reduziert, befreit, der Rückstand wird aus Wasser evtl. unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert, farblose Kristalle, Schmp. 234—235°. Die Verbindung ist in kaltem Wasser und Benzol schwer löslich, leicht löslich in Alkohol, leicht sublimierbar.

Diese Ergebnisse sind von Pirson in seiner Dissertation 1946, S. 31, niedergelegt. Graser hat bei Nacharbeitung den etwas höheren Schmp. 238—239° erhalten, Marvel und Brace*) geben 1949 den Schmp. 235—236° an, Price, Cypher und Krishnamurti*) 1952 den Schmp. 238°.

Die Titration mit n/25 Barytlauge oder n/10 Natronlauge ergab 2 Carboxyle auf das Molgewicht von 196,20.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,20) Ber. C 61,21 H 6,17
Gef. » 61,21, 61,25 » 6,48; 6,09

Der Dimethylester der Säure wurde mit Diazomethan als schwachgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 110—113/0,8 erhalten. Für den Diäthylester geben Marvel und Brace 131—133°/3 an. Da nach [184a]) die Ester zu Butadien-2-carbonsäureestern depolymerisierbar sind, ist damit wie mit der Gewinnung des α-Methylolcrotonaldehyds doch der Ausgangsplan dieser Arbeit z. T. realisiert.

2. Dehydrierung, Decarboxylierung der Dicarbonsäure zu p-Äthylbenzoesäure (Pi.)

1 g Säure wurde mit 1,5 g grauem Selen gemischt und im Rohr 20 Stunden auf 280—300° erhitzt. Aus Alkali umgelöst, aus heißem Wasser mit Tierkohle umkristallisiert, dicke Nadeln, die in heißem Wasser etwas löslich sind. Schmp. 109—110°. p-Äthylbenzoesäure aus p-Äthylanilin. Schmp. 111—112°, Mischprobe 110°.

$C_9H_{10}O_2$ (150,17) Ber. C 71,98 H 6,71
Gef. » 71,29 » 6,74

Die Oxydation der dehydrierten Säure mit Chromsäure ergab Terephthalsäure, die bei 300° zu sublimieren beginnt, kleine, oft etwas gekrümmte Nadeln, kein Schmp. Das Dehydrierungsergebnis von den oben genannten beiden Gruppen amerikanischer Autoren (1949, 1952) war dasselbe.

3. Hydrierung der Dicarbonsäure

a) Dihydro-paradipren-disäure (Pi.)

0,4 g des Platinoxydkatalysators nach Bruce werden in 20 ccm Eisessig vorreduziert, dann wird 1 g Säure mit 30 ccm Eisessig zugegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme mit Wasser verdünnt, zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 228—231°, Mischprobe mit nichthydrierter Säure 7° tiefer. Es wurde nach der Analyse nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Dasselbe

*) a. a. O.

Ergebnis lieferte die Hydrierung von 0,5 g Paradipren-disäure, in 25 ccm Methanol und 2,5 ccm Wasser gelöst, mit 50 mg Palladium-Kohle bei Raumtemperatur. Innerhalb 5 Min. wurden 73 ccm H_2 aufgenommen (ber. für 1 *F* 65). Da nun die Hydrierungsgeschwindigkeit absank, wurde unterbrochen, filtriert, mit Wasser verdünnt und Methanol abgedampft. 470 mg blättchenförmige Kristalle vom Schmp. 228—230°. Baeyers Reagens wird entfärbt, Brom in Eisessig erst nach langer Zeit, Tetranitromethan gibt Gelbfärbung (Gr.).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,21) Ber. C 60,59 H 7,12
Gef. » 60,70; 60,95 (Pi.); 60,43 (Gr.) » 7,21; 7,19; 7,35

Das Verhalten der verbliebenen Doppelbindung gegen Brom spricht dafür, daß es die zum Carboxyl konjugierte in Δ_1 ist, daß also die Vinylgruppe hydriert worden ist. Infolgedessen sind hier keine *cis-trans*-Isomeren möglich. Die Gelbfärbung mit Tetranitromethan dürfte von Spuren nichthydrierter Vinylreste herrühren, da Säuren mit α,β-ständigen Doppelbindungen im allgemeinen keine Reaktion geben (vgl. 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure, III. Mitt.).

b) Paradipran-disäure-(7,10) (= Tetrahydro-paradipren-disäure) (Gr.)

Die vollständige Hydrierung der Paradipren-disäure-7,10 wurde auf drei Wegen versucht. Zuerst in Eisessig mit Platindioxyd bei 30°, wobei nach der Aufnahme der für 2 *F* berechneten Menge Wasserstoff, Filtrieren und Eindampfen farblose Kristalle (850 mg, Prismen aus h. Wasser) anfallen, die bei 158° sintern, bei 169—177,5° schmelzen und die richtigen Analysenwerte geben (I). Der unscharfe Schmp. deutet auf ein Gemisch von *cis-trans*-Isomeren hin. Um womöglich reine *trans*-Verbindung zu bekommen, wurde 1 g Säure mit 2 g aktivem, feuchtem Raney-Nickel bei 150 atü H_2 zuerst kalt, dann bei 180—200° im ganzen 4 Stunden hydriert. Nach Aufarbeitung 500 mg farblose Nadeln, beständig gegen Permanganat, die ab 154° sintern und 156—158° schmelzen (II). Schließlich wurde 1 g Säure in 50 ccm Methanol mit viel Palladium-Kohle-Katalysator (1 g) bei Raumtemperatur hydriert. Binnen 20 Min. waren 290 ccm Wasserstoff (ber. 255 für 2 *F*) aufgenommen und die Hydrierung stand still. Aus Wasser 650 mg farblose Nadeln. Schmp. 183—185°. Auch nach Sublimation im Hochvakuum noch 0,6% C zu wenig (III). Mischschmp. mit II sehr unscharf, 156 bis 176°. Price, Cypher und Krishnamurti*) haben mit Palladium-Tierkohle die perhydrierte Säure mit Schmp. 188° erhalten (1952).

$C_{10}H_{16}O_4$ (200,22) Ber. C 59,98 H 8,05
Gef. » 60,16; II 59,77; III 59,30 » 8,28; II 8,18; III 8,08

4. Ozonabbau des Paradiprendials (R.)

8 g Aldehyd werden in 50 ccm CCl_4 gelöst und mit einem 10-proc. Ozonstrom behandelt. Nach 1 Stunde ist die Lösung hellgrün gefärbt (α-Ketoaldehyd ?), diese Farbe verschwindet wieder, während sich eine blaßgelbgrüne Gallerte ausscheidet, die das Ozonid darstellt. Nach 4 Stunden entfärbt die überstehende Flüssigkeit Brom nicht mehr. Das Lösemittel wird i. V. abdestilliert, das Ozonid mit Wasser bei 80° gespalten, wobei ein kleiner Teil verharzt. Die saure Lösung des Spaltproduktes wird mit Soda neutralisiert, dann das Neutralöl mit Äther ausgeschüttelt (3,5 g, 44% der Einwaage). Die ausgeätherte Lösung wird mit Schwefelsäure angesäuert und neuerdings ausgeäthert, wobei 2,5 g, 31% saures Öl erhalten werden.

Von dem Neutralöl, das bräunlich und zähflüssig ist und in heißem Wasser einige Tropfen ungelöst läßt, ergaben 10 g bei 108—110°/0,01 4 g Destil-

*) a. a. O.

lat, dessen Analysenergebnisse aus verschiedenen Darstellungen infolge anwesender Verunreinigungen wohl ± 1% um den Mittelwert schwanken, dessen Diphenylhydrazon (s. u.) aber gut entspricht.

Tetrahydroterephthal-dialdehyd.

$C_8H_{10}O_2$ (138)	Ber.	C 69,53	H 7,30
	Gef.	C 69,44; 68,78; 68,88; 70,70; 70,34; 69,98	
	Gef.	H 6,86; 7,02; 6,82; 7,41; 7,40; 7,29; 7,41	

Diphenylhydrazon. 1 g Neutralöl wird in 10 ccm Äthanol gelöst, 10 ccm Wasser zugesetzt und dann unter Rühren 2,5 g Phenylhydrazin in 50-proc. Essigsäure zugegeben. Das Diphenylhydrazon fällt sofort in sehr großer Ausbeute kristallin aus, 2,2 g (95% d. Th.). In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich, aus Toluol kristallisiert es in Eis-Kochsalz-Mischung aus. Schmp. 186—188°.

$C_{20}H_{22}N_4$ (318)	Ber.	C 75,42	H 6,97	N 17,61
	Gef.	» 75,54; 75,38	» 7,10; 7,40	» 17,25; 17,48

Oxydation des Neutralöls zur Δ_1-Tetrahydro-terephthalsäure

3 g Öl, 30 ccm Äthanol, 12 g Silbernitrat in 60 ccm Wasser zugegeben, dazu unter Rühren 375 ccm n/2-Natronlauge zugetropft. Filtrat vom abgesetzten Silberoxyd wird kongosauer gemacht und ausgeäthert, Ausbeute 2,95 g (95% d. Th.) an roher Säure. 1,2 g der Säure werden in den Dimethyläther übergeführt, dieser mit Wasserdampf übergetrieben und verseift. 0,4 g Tetrahydrosäure vom richtigen Schmp. 312—315°. Die Titration ergibt Basizität von 2,04.

$C_8H_{10}O_4$ (170)	Ber.	C 56,47	H 5,88
	Gef.	» 56,64	» 6,04

Das saure Öl der Ozonidspaltung

Das saure Öl riecht nach Ameisensäure und scheidet beim Stehen in Kältemischung gelbliche Kristalle ab, deren Menge durch kurze Ozonisierdauer unter Wasserkühlung auf 0,1—0,2 g aus 8 g Dialdehyd gesteigert werden konnte, und die mit Äther gewaschen wurden. Es liegt eine Mischung vor, die durch Chlorbenzol getrennt werden kann. Durch Kochen damit wird Δ_1-Tetrahydroterephthalsäure als unlöslicher Rückstand (0,14 g) erhalten, der nach Reinigung über den Ester wie oben den Schmp. 312—315° zeigt (0,023 g).

$C_8H_{10}O_4$ (170)	Ber.	C 56,47	H 5,88
	Gef.	» 56,64	» 6,00

Der in heißem Chlorbenzol lösliche Anteil ist in Methanol, Eisessig kalt leicht löslich, in Chloroform warm löslich, in Petroläther unlöslich. Schmp. 145—150°. Sintern ab 133°:

Tetrahydro-terephthal-aldehydsäure (Lage der F unbekannt).

$C_8H_{10}O_3$ (154)	Ber.	C 62,34	H 6,49
	Gef.	» 62,15; 62,06	» 6,60; 6,58

Nach der Titration einbasische Säure, vom Molgew. 146,3.

Phenylhydrazon. 0,3 g Substanz in 50-proc. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g Phenylhydrazin in 30-proc. Essigsäure versetzt. Rohausbeute 90% d. Th. Umkristallisieren aus Toluol, Entfernen von Kristalltoluol bei 18° (18 Torr).

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (244)	Ber.	C 68,85	H 6,56	N 11,47
	Gef.	» 69,02	» 6,66	» 11,43

5. Abbau des Dialdehyds mit Kaliumpermanganat (A. R.)

Da Δ_1-Tetrahydroterephthalsäure beim Abbau mit Kaliumpermangant u. a. Oxalsäure liefert, wurde diese Art der Oxydation auch beim Paradipren-dial durchgeführt. 20 g Dialdehyd mit 100 ccm Wasser und 10 g wasserfreiem Natriumcarbonat wurden in einem 5-l-Kolben unter 5° mit 160 g Kaliumpermanganat, die in 4 l Wasser gelöst waren, unter Rühren langsam versetzt und dann noch 2 Tage stehen gelassen. Die dann entfärbte Lösung wurde vom Braunstein abgesaugt, alkalisch ausgewaschen und $^1/_{100}$ der Lösung (50 ccm) mit Chlorcalciumlösung gefällt. Es wurden 21,4 Mol% Oxalsäure gefunden. Die Hauptlösung wurde stark alkalisch eingedampft, wobei das Destillat aufgefangen wurde, und beim Ansäuern (starke CO_2-Entwicklung!) die Lösung nach Zusatz von viel wasserfreiem Chlorcalcium portionsweise mit 1 l Äther ausgeschüttelt. Das stechend riechende braune Öl wurde i. V. erwärmt, wobei 1 g Essigsäure (13,6%) bei 40° übergingen, die als p-Bromphenacylester vom Schmp. 84° identifiziert wurden. Der braune Rückstand, auf Ton gestrichen, lieferte Kristalle von Bernsteinsäure (Rohausbeute 14,3%), Schmp. 183—184°, Mischprobe, Titration, p-Bromphenacylester, Schmp. 211°. Die Ausbeuten an Bernsteinsäure und Essigsäure hängen zusammen, bei viel Bernsteinsäure tritt wenig Essigsäure auf. Sowohl die in den Ton gegangenen öligen Säureanteile wie das Destillat vom alkalischen Eindampfen (s. o.) lieferten Ketonreaktion mit Dinitrophenylhydrazin und Phenylhydrazin.

Enolacetat des Paradipren-dials (R.)

37 g Dialdehyd werden in 60 g Essigsäureanhydrid und 8 g wasserfreiem Natriumacetat $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß im Ölbad von 140—145° erwärmt. Man gießt in verd. Essigsäure, äthert das Enolacetat aus und wäscht es mit sodahaltigem Wasser bis zur neutralen Reaktion. Die 1. Destillation ergab 23 g (49,5% d. Th.), Sdp. 110—114°/0,01, die zweite 16 g vom Sdp. 101—103°/0,01. Bei der 1. Destillation starke Harzbildung. Die Acetylgruppen-Bestimmung wurde nach R. Kuhn und Roth durchgeführt.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206)

Ber.	C 69,90	H 6,80	Acetyl	20,87	Molrefr. 3 $\mathfrak{F}$	55,68
Gef.	» 69,38, 69,81	» 6,92; 6,81	»	21,12; 21,57	»	58,34

Die Dichte (18) betrug 1,098, n_D^{18} 1,535, die Exaltation 2,66, was durch das Vorhandensein einer semicyclischen Doppelbindung und deren Konjugation mit einer gewöhnlichen C=C-Doppelbindung hinreichend erklärt würde. Allerdings war es nicht möglich, das Enolacetat als Dien mit Maleinsäureanhydrid in Reaktion zu bringen.

Weitere Kondensationsversuche von Crotonaldehyd mit Formaldehyd im sauren Gebiet (B.)

1. In 20-proc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur

Da von 50° aufwärts sofort harzartige Produkte ausfielen, wurden die Komponenten zunächst bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht. 35 g (41 ccm, $^1/_2$ Mol) Crotonaldehyd und 15 g Paraformaldehyd ($^1/_2$ Mol) wurden in 200 ccm 20-proc. Schwefelsäure bis zur vollständigen Auflösung des Paraformaldehyds auf der Maschine geschüttelt, dann blieb die Mischung 2 Tage bei 18—20° stehen. Dann wurde mit fester Soda neutralisiert und fünfmal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben 43 g hellgelber zähflüssiger Rückstand, der noch stark nach beiden Aldehyden roch. Die Vakuumdestillation wurde zuerst in einem Bad von 120° durchgeführt, erst gegen Ende auf 140° gesteigert, da sonst Harzbildung und Abspaltung von Formaldehyd eintrat. 1. Hauptlauf

74—95°/15—16, 12,3 g. 2. Hauptlauf 95—115°/15—16, 7,8 g. Harzrückstand 9 g. Die Viskosität des 1. und 2. Laufes nahm noch während der Destillation unter deutlicher Wärmetönung zu, eine 2. und 3. Destillation gab keinen schärferen Siedepunkt. Das deutet auf die Dimerisation eines Oxyaldehyds, in unserem Fall des Aldols oder Methylolaldols hin. Nach Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin erhielt man aus dem 1. Hauptlauf 2 Fraktionen: Acetyl-Verbindung XIV, Sdp. 92—95°/15 und Acetyl-Verbindung XV, Sdp. 161—164°. XIV ist das Acetylderivat des Aldoxans aus Aldol und Formaldehyd; dieses Aldoxan haben gleichzeitig mit unserer Arbeit E. Späth, Lorenz und Freund[5]) aus Acetaldol und ätherischer Formaldehydlösung dargestellt. Der Sdp. der Acetylverbindung liegt bei 59—60°/0,8. Wir konnten durch p-Nitrophenylhydrazin nach vorheriger Aufspaltung von XIV mit Salzsäure die Hydrazone des Formaldehyds und Crotonaldehyds nebeneinander nachweisen. Schmp. 183—184° bzw. 181°. Die Mischproben mit den Nitrophenylhydrazonen des Crotonaldehyds und Formaldehyds stimmten. Ebenso konnten die Dimedonverbindungen der beiden Aldehyde aus XIV gewonnen werden.

Bemerkenswert hinsichtlich der Späthschen Angaben ist die Tatsache, daß dieses Aldoxan wesentlich beständiger ist als Späth annimmt. Es läßt sich i. V. destillieren und entsteht auch unter härteren Reaktionsbedingungen als dieser für möglich hielt.

Die Acetyl-Verbindung XV ist aus einer Fraktion vom Sdp. 74—95°/15 durch Acetylierung hervorgegangen und verrät schon durch den hohen Sdp. ihre höhere Molekulargröße. Sie ist das Diacetylderivat des dimeren Aldols. Der Formaldehyd hat hier also gar nicht mitreagiert.

Mit Dinitrophenylhydrazin (1,9 g), 99 ccm Methanol und 2 ccm konz. Salzsäure lieferte 0,8 g XIV unter Anlagerung von Wasser das Dinitrophenylhydrazon des Acetaldols nach 2-stündigem Stehen bei Raumtemperatur. Die fraktionierte Methanolfällung mit Wasser lieferte als 3. und 4. Fraktion 540 mg rein gelbes Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 93—95° nach 6-maligem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol.

$C_{10}H_{12}O_5N_4$	Ber. C 44,77	H 4,50	N 20,88
	Gef. » 45,05	» 4,48	» 21,13; 21,27

Die Umsetzung des Acetaldols mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in salzsaurer Methanollösung führte nur zu dem tiefroten Dinitrophenylhydrazon des Crotonaldehyds. Dagegen entstand in 30-proc. Schwefelsäure neben Crotonverbindung das gelbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetaldols vom Schmp. 93—96°, Mischprobe mit obigem 95°, N-Bestimmung 20,49%.

Die Acetyl-Verbindung XVI, die aus dem nicht destillierten Rohkondensationsprodukt mit 20-proc. Schwefelsäure durch Acetylierung als dritte entstand, erwies sich als ein Derivat des Dialdans[13]), das durch Formaldehyd in ein Aldoxan verwandelt und in der freigebliebenen Hydroxylgruppe acetyliert war. In der zitierten Arbeit haben Späth und Mitarbeiter das entsprechende Acetaldehyd-aldoxan beschrieben. Eine C-Verkettung mit Formaldehyd, die wir erstrebten, ist also auch hier nicht eingetreten, sondern nur eine C-Verkettung von 2 Molekülen Acetaldol.

$C_{11}H_{18}O_5$

Ber.	C 57,37	H 7,87	Acetyl 18,7	Molgw. in Benzol	230,2
Gef.	» 56,84; 56,61	» 7,52; 7,77	» 18,4; 18,5	»	231,5

Die Konstitution wurde auch durch Oxydation von 2 g Substanz mit frisch gefälltem Silberoxyd (10 g) in 50 ccm Wasser bei 70—80° bewiesen, da eine weiße Säure erhalten wurde, die nach dem Umkristallisieren aus Äther und Petroläther den Schmp. 111° der Dialdansäure zeigte (0,2 g). Mit Dinitrophenylhydrazin

wurde das Dinitrophenylhydrazon des Formaldehyds (aus Xylolmutterlauge 162—163°) und das noch unbekannte des Dialdans erhalten, aus Xylol gelbe Nadeln vom Schmp. 173—174°

$C_{14}H_{18}O_6N_4$ Ber. N 16,56 Gef. N 16,91

2. Kondensation von Crotonaldehyd und Formaldehyd in 5-proc. Schwefelsäure bei 100°

Auch in diesem Fall konnte kein einfaches Kondensationsprodukt erhalten werden, sondern durch Wasserabspaltung aus Dialdan dimerer Crotonaldehyd. 2 Mol Crotonaldehyd (140 g) und 2 Mol Paraformaldehyd (60 g) wurden in 200 ccm 5-proc. Schwefelsäure 9 Stunden unter Rückfluß gekocht. Gelbfärbung, Abscheidung eines schwarzen Öls, Wasserdampfdestillation. Außer einem Vorlauf von Crotonaldehyd (22 g) wurde eine 1. Fraktion vom Sdp. 80—97°/16 (33 g) farblos und eine 2. Fraktion Sdp. 100—132°/17 (12 g, gelbrot) erhalten. Aus der 2. Fraktion konnte kein einheitliches Produkt isoliert werden, die erste zeigte Sdp. 77,5—78°/11 und erwies sich durch Analyse (Molgew. gef. 139,7, ber. 140,1) Reaktionen und Semicarbazon vom Schmp. 193—194° als dimerer Crotonaldehyd.

$C_9H_{15}O_2N_3$ Ber. N 21,30 Gef. N 21,51

3. Kondensation von Crotonaldehyd in Eisessig-Schwefelsäure (B.)

220 ccm Eisessig und 32 g 65-proc. Schwefelsäure wurden auf 60° erwärmt und unter Rühren 82 ccm (1 Mol) Crotonaldehyd eingetropft, wobei die Temperatur durch Kühlen zwischen 55—57° gehalten wurde. Nach $1^1/_2$ Stunden war die exotherme Reaktion beendet, nach 3 Stunden wurde der Versuch abgebrochen. Die Farbe vertiefte sich allmählich über Rot nach Schwarz, beim Eingießen in Eiswasser schied sich ein schwarzes Öl aus. Die wäßrige Lösung wurde mehrmals ausgeäthert, der Äther neutral gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Sdp. 60—111°/3—4, 24,5 g; Sdp. 110—144°/3—4; 3,8 g. Fraktion 1 lieferte nach zweimaliger Destillation 7 g Octatrienal, Sdp. 80°/3, hellgelb, beim Stehen nach rotgelb vertieft. Schon bei der Destillation Abscheidung langer gelber Nadeln, Schmp. 53° aus Methanol, die kristallisierte Form des Octatrienals, identifiziert durch Azin, Oxim und Hydrazon sowie Oxydation zu Octatriensäure, Schmp. 86—87°.

Annähernd derselbe Ansatz mit 33 g Paraformaldehyd, der in Eisessig gelöst war, ergab dasselbe Ergebnis, doch war das erhaltene Octatrienal nur ölig, zunächst hellgelb, allmählich Verfärbung bis rot. Aber auch nach Monaten trat keine Verharzung auf, wie das Kuhn und Hoffer bei ihrem Präparat angaben. Aus der 2. Fraktion (Sdp. 110—135°/6) die auch hier auftrat, konnte keine einheitliche Verbindung isoliert werden, eine Reaktion mit Formaldehyd war also nicht nachzuweisen.

Die Kondensation von Crotonaldehyd und Formaldehyd in Kaliumcarbonatlösung (B.)

a) In 0,7-proc. Lösung. 140 g Crotonaldehyd, 200 ccm 30-proc. Formalin und 5,6 g Kaliumcarbonat wurden in 500 ccm Wasser 4 Tage bei 20° stehen gelassen, anschließend bei 40° 6 Stunden Stickstoff durchgeleitet, das Wasser i. V. abdestilliert und mit Äther extrahiert. Der ätherlösliche Anteil (33,5 g) erwies sich als Mischung von Acetaldol und Crotonaldehyd. Der ätherunlösliche Anteil (170 g) war ein farbloses, zähes Öl. 37,2 g im Hochvakuum destilliert ergaben 2 Fraktionen, die sich als identisch mit den Aldoxanen XIV und XV erwiesen.

b) In konz. Kaliumcarbonatlösung. 70 g Crotonaldehyd und 100 ccm 30-proc. Formalin werden in einem Kolben mit Rückflußkühler mit einer Lösung von 40 g Kaliumcarbonat in 50 ccm Wasser versetzt und kräftig geschüttelt, bis nach

10—15 Min. die Reaktion einsetzt. Das dabei entstehende rote zähe Öl wurde, i. V. bei 70° getrocknet, fest und ließ sich zu einem eigelben Pulver zerreiben (57—64 g). Das amorphe Pulver sintert nach Umfällen aus Eisessig und Wasser bei 55° und schmilzt zwischen 95—110° unter Gasentwicklung. Bei 180—220° kann es gehärtet werden. Die Analysenwerte des gelben Pulvers waren

C 61,79; 60,94 H 6,68; 6,76.

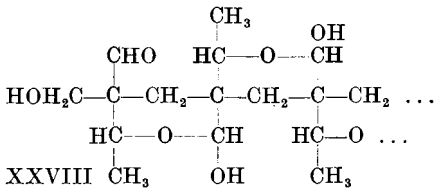
Das kryosk. best. Molgew. in Dioxan 1018, 1041 kann nur als ganz roher Durchschnittswert angesehen werden, da vor allem der Gehalt an niedriger molekularen Beimengungen unbekannt ist, und das Resultat sehr beeinflussen kann. Einige Tastversuche zur Ermittlung des Bauprinzips des Harzes wurden unternommen.

Benzoylierung nach Schotten-Baumann. In 50 ccm 2-proc. Natronlauge löste sich 1 g Harz zum größten Teil beim Schütteln auf, dann wurde mit 5 g o-Chlorbenzoylchlorid portionsweise versetzt. Der braune Niederschlag (0,55 g) ist leicht löslich in Chloroform und Essigsäureanhydrid, der Chlorgehalt wurde zu 5,84 bzw. 5,82% ermittelt, was auf ein Molekül von 1200 bzw. 1330 etwa 2 Chlorbenzoylreste bedeutet, die möglicherweise 2 primären Hydroxylgruppen entsprechen könnten.

Nach Verley-Bölsing scheinen 4 Hydroxylgruppen auf das Molekulargewicht 1000 vorhanden zu sein, während die Bestimmung der aktiven H-Atome nach Zerewitinoff etwa 10 ergab.

Bei einer Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat traten bei 3—4-stündigem gelinden Sieden 6 Acetylgruppen ein.

Die Substanz zeigt mit Fehlingscher Lösung und fuchsinschwefliger Säure Aldehydeigenschaften, die nach heißer Reduktion mit Eisessig-Zinkstaub verschwinden. Analysenwerte und Eigenschaften lassen sich hypothetisch und schematisch vielleicht durch eine Formel XXVIII, die sich vom α-Methylolaldol ableitet und Oxy-tetra-hydropyranreste enthält, begreiflich machen:



XXVIII

Das Harz ist ein Gemisch, das sich am besten aus Eisessig fraktionieren läßt. Die einzelnen Fraktionen zeigen steigende, unscharfe Schmelzpunkte, wobei die letzten bei 350° nicht mehr schmelzen. Versuche, das α-Methylol-acetaldol selbst zu fassen, hatten keinen Erfolg, vgl. dagegen jene mit β-Methoxybutyraldehyd (II. Mitteilung).

Für die Ausführung dieser und der folgenden Arbeiten standen uns ERP-Mittel über die Deutsche Forschungsgemeinschaft und solche der Cassella-Farbwerke Mainkur zur Verfügung. Diesen Stellen sei hier unser wärmster Dank ausgesprochen.

Fräulein Dr. Edith Deimler und Fräulein Diplomchemikerin Friedel Luther danken wir herzlich für die Ausführung der Mikroanalysen.

Über β-Methoxybutyraldehyd und α-Methylolcrotonaldehyd

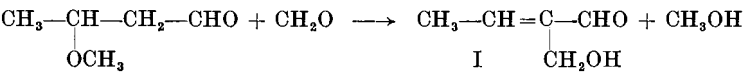
II. Mitteilung über den Aufbau des Isoprenskeletts aus Crotonaldehyd und Formaldehyd[1])

Von *Franz Büttner*

In der ersten Mitteilung konnte gezeigt werden, daß eine direkte Kondensation von Crotonaldehyd und Formaldehyd zu α-Methylolcrotonaldehyd nicht wahrscheinlich ist, daß aber Abkömmlinge des Crotonaldehyds wie Acetaldol, substituierte Butyraldehyde usw. mit Formaldehyd in normaler Reaktion die entsprechenden Methylolverbindungen liefern müssen. Der experimentelle Beweis für diese Annahme war deswegen von Interesse, weil wahrscheinlich das Kondensationsprodukt aus Acetaldol und Formaldehyd, der α-Methylol-β-oxybutyraldehyd, zu dem Dialdehyd $C_{10}H_{12}O_2$ und der neuartigen Terpenklasse führt, die in der ersten Mitteilung besprochen sind.

Die Versuche α-Methylol-β-oxybutyraldehyd, ausgehend von Acetaldol und Formaldehyd, mittels saurer oder alkalischer Kondensation zu fassen, schlugen fehl. In der Hoffnung, bessere Verhältnisse anzutreffen, wurden deshalb Versuche mit einem substituierten Aldol, dem β-Methoxybutyraldehyd unternommen, der aus Crotonaldehyd und Methanol in Gegenwart von Natriummethylat dargestellt werden kann[2]). Zur Charakterisierung dieser Verbindung sind das Phenylhydrazon, das 2,4-Dinitrophenylhydrazon und die Dimedonverbindung geeignet; außerdem bekommt man mit Nitroprussidnatrium in wäßrig-alkalischer Lösung eine rotviolette Farbreaktion.

Die Kondensation von β-Methoxybutyraldehyd mit Formaldehyd in wäßriger Lösung von Kaliumcarbonat als Kondensationsmittel führte nicht, wie erwartet, zu α-Methylol-β-methoxybutyraldehyd, sondern zu der um ein Mol Methanol ärmeren Verbindung, dem α-Methylol-crotonaldehyd (I), gleichzeitig entstanden beträchtliche Mengen Crotonaldehyd.



Die Ausbeute an α-Methylol-crotonaldehyd betrug 10—20% je nach den Reaktionsbedingungen. Es gelang nicht, durch Variierung des Kondensationsmittels, der Reaktionsdauer, der Temperatur und des Lösungsmittels, bessere Ausbeuten zu erzielen. Eine

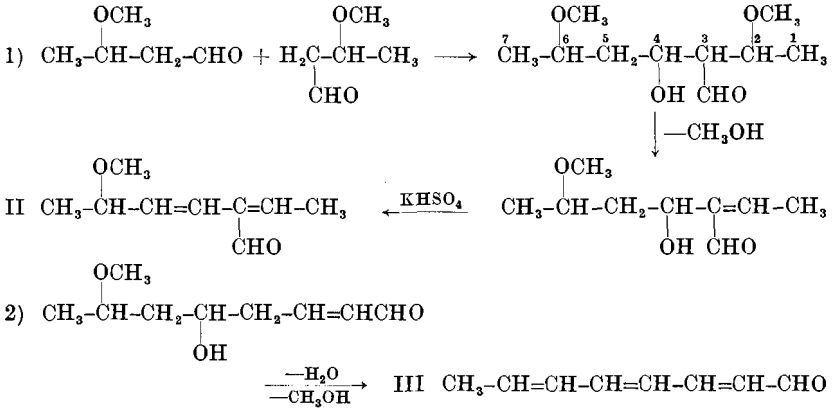
[1]) I. Mitt. R. Pummerer u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **583**, 161 (1953).
[2]) Dr. A. Wacker-Ges. D.R.P. (Zweigstelle Österreich) 160456 v. 15. 8. 1938.

sterische Hinderung für die Bildung des α-Methylol-β-methoxybutyraldehyds besteht nicht, wie das aus Stuartkalotten aufgebaute Modell zeigt.

Neben dem α-Methylol-crotonaldehyd traten mit zunehmender Reaktionsdauer in steigendem Maße höhere Kondensationsprodukte des β-Methoxybutyraldehyds auf, aus denen das Aldol des β-Methoxybutyraldehyds mit Crotonaldehyd als farblose Flüssigkeit isoliert werden konnte. Zwei Reaktionswege sind denkbar für die Bildung dieser Verbindung:

1. Die Aldolbildung aus 2 Molekülen β-Methoxybutyraldehyd mit anschließender Abspaltung von 1 Mol Methanol, wobei letztere zwischen C_2 und C_3 sicher energetisch mehr begünstigt ist, als die zwischen C_5 und C_6, wegen der acidifizierenden Wirkung der Aldehydgruppe und der Herstellung eines konjugierten Systems.

2. Eine lineare Verkettung von β-Methoxybutyraldehyd und Crotonaldehyd. Gegen diesen Reaktionsmechanismus spricht neben energetischen Überlegungen die Tatsache, daß bei der Destillation der Verbindung mit Weinsäure bzw. Kaliumbisulfat durch Wasserabspaltung ein zweifach ungesättigter Aldehyd entsteht, höchst wahrscheinlich 2-Äthyliden-Δ_3-5-methoxyhexenal-1 (II) und kein Oktatrienal (III).

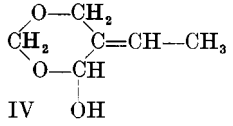


Dasselbe Aldol kann als Hauptprodukt durch alkalische Kondensation von β-Methoxybutyraldehyd in 2-proc. wäßriger Lösung von Kaliumcarbonat mit etwa 30-proc. Ausbeute erhalten werden. Bei dieser Umsetzung tritt bereits nach einer halben Stunde der stechende Geruch des Crotonaldehyds auf.

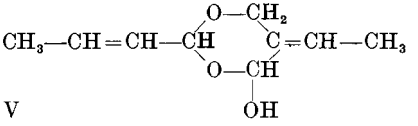
Bei den Kondensationsreaktionen des β-Methoxybutyraldehyds zeigt sich die Tendenz dieser Verbindung, Crotonaldehyd zurückzubilden. Diese Eigenschaft tritt besonders deutlich hervor bei der Umsetzung in Butanol in Gegenwart von Piperidin/Eisessig, das

sind die Bedingungen, unter denen Kuhn und Grundmann[3]) aus Crotonaldehyd rote, kristallisierte Polyene dargestellt haben, die aus 4 bis 7 Molekülen Crotonaldehyd aufgebaut sind. Dieselben Produkte entstehen aus β-Methoxybutyraldehyd, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute. Dieses Verhalten wird erklärt durch die Ladungsverteilung im Molekül des β-Methoxybutyraldehyds. Neben dem normalen A- und E-Effekt der Carbonylgruppe verursacht das Sauerstoffatom der Methoxylgruppe eine zusätzliche Verstärkung von δ^- am Kohlenstoffatom 2. Der Vergleich von β-Methoxybutyraldehyd, Butyraldehyd und β-Methoxybutyraldehyd-dimethylacetal läßt den Einfluß der einzelnen Komponenten auf die Ladungsverteilung erkennen. β-Methoxybutyraldehyd reagiert mit Brom und mit Nitroprussidnatrium, Butyraldehyd reagiert zwar mit Brom, gibt aber keine Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium, es fehlt die Verstärkung des A-Effekts durch die Methoxylgruppe, und das Acetal reagiert, trotzdem der A-Effekt größer ist als bei den beiden anderen Verbindungen, weder mit Brom noch mit Nitroprussidnatrium, weil der E-Effekt ausgeschaltet ist[4]). Die starke Protonenbeweglichkeit am Kohlenstoffatom 2 erklärt also die leichte Abspaltung von Methanol und die Bildung von Crotonaldehyd.

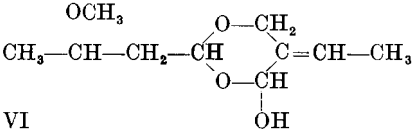
Eine weitere Schwierigkeit bei der Reindarstellung des α-Methylol-crotonaldehyds bereitet die allen Oxyaldehyden gemeinsame Neigung, ein zweites Molekül eines beliebigen, zur Verfügung stehenden Aldehyds unter Aldoxanbildung zu binden. Da in der Reaktionsmischung β-Methoxybutyraldehyd, Crotonaldehyd und Formaldehyd vorhanden sind, kommen die folgenden Verbindungen in Frage:



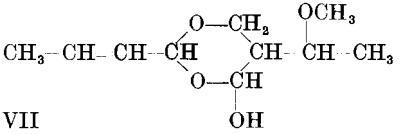
IV



V



VI



VII

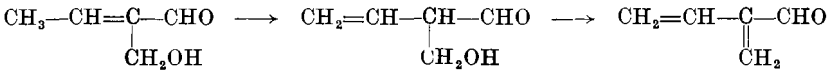
Hiervon scheidet IV aus, weil bei der Umsetzung der als α-Methylol-crotonaldehyd angesprochenen Fraktion mit Dimedon zu ungefähr gleichen Teilen die Derivate des α-Methylolcrotonaldehyds und des Crotonaldehyds erhalten werden. Formaldehyd kann man

[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2274 (1938).

[4]) Die Reaktion mit Brom wurde bei 15° ausgeführt, da bei höherer Temperatur wegen der beginnenden Aufspaltung des Acetals der Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten nicht mehr so charakteristisch ist.

nicht nachweisen. Die Carbonyltitration zeigt ein Äquivalentgewicht von 100—102 an. Dieser Wert würde dem freien α-Methylolcrotonaldehyd entsprechen, das Verhalten gegen Dimedon, das große Siedeintervall von 10° und die Beobachtung, daß beim Destillieren in der Vorlage Erwärmung auftritt, sprechen jedoch gegen die einfache Verbindung. Das Äquivalentgewicht schließt auch das Aldoxan V aus Crotonaldehyd und α-Methylol-crotonaldehyd aus, das nur ein Äquivalentgewicht von 85 hätte. Als wahrscheinliche Konstitution bleiben daher VI oder VII; eine Entscheidung zwischen beiden Formeln, denen das Äquivalentgewicht 102 zukommt, gelang nicht, da bei allen Umsetzungen die Aufspaltung des Aldoxans und die Abspaltung des Methanols gleichzeitig erfolgen, so daß stets nur α-Methylol-crotonaldehyd und Crotonaldehyd gefunden werden. Im experimentellen Teil wird die Isolierung des α-Methylol-crotonaldehyds aus dem Aldoxan mittels Triphenylchlormethan, der Dimedonverbindung, des Phenylhydrazons und des 2,4-Dinitrophenylhydrazons beschrieben. Aus dem Phenylhydrazon kann durch Erwärmen in Eisessig kein Pyrazolinderivat erhalten werden, was nach Auwers[5]) für α,β-ungesättigte Aldehyde charakteristisch ist.

Der α-Methylol-crotonaldehyd kann nicht ohne weiteres Wasser abspalten, nur unter Wanderung eines Wasserstoffatoms und gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung ist eine Dehydratation denkbar:



Wird das Aldoxan bei gewöhnlichem Druck in Gegenwart von Weinsäure destilliert, dann tritt im Destillat neben Crotonaldehyd α-Methylol-crotonaldehyd auf, der aber nun in einer isomeren Form vorliegt. Versucht man die Dehydratation mit Kaliumbisulfat, dann erhält man nur Crotonaldehyd als Destillat. Da kein Formaldehyd nachgewiesen werden kann, muß der gesamte α-Methylol-crotonaldehyd im Destillationsrückstand geblieben sein. Kaliumbisulfat könnte somit wohl im gewünschten Sinne gewirkt, das entstandene Isoprenal aber unter diesen Bedingungen sofort weiterreagiert haben.

Das Ergebnis der Versuche kann wie folgt zusammengefaßt werden. β-Methoxy-butyraldehyd besitzt eine sehr reaktionsfähige Methylengruppe. Wird ein Wasserstoff am α-C-Atom durch die Methylolgruppe substituiert, dann kann das zweite Wasserstoffatom sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Reaktion zusammen mit der Methoxylgruppe als Methanol austreten. Ausgehend vom

[5]) K. v. Auwers u. A. Kreuder, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1974 (1935).

β-Methoxy-butyraldehyd können daher in α-Stellung substituierte Abkömmlinge des Crotonaldehyds dargestellt werden, eine Reaktion, die zur Isolierung des α-Methylol-crotonaldehyds geführt hat.

Beschreibung der Versuche

β-Methoxybutyraldehyd

Zu einer Mischung von 260 ccm abs. Methanol und 164 ccm Crotonaldehyd wurde unter Rühren 5-proc. methanolische Natriummethylatlösung bis zur alkalischen Reaktion zugetropft. Die Temperatur wurde durch Kühlen bei 20—30° gehalten. Die Umsetzung war nach 2 Stunden beendet. Anschließend wurde mit Essigsäure neutralisiert, Methanol und Crotonaldehyd i. V. über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand i. V. übergetrieben. Sdp. 30 bis 40°/18. Nach 2-maliger Fraktionierung bei Normaldruck war der Sdp. 127—129°. Ausbeute 134 g, 65% d. Th.

$C_5H_{10}O_2$ (102) Ber. C 58,81 H 9,87
Gef. » 58,63 » 9,75

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Äthanol rote Nadeln. Schmp. 98—100°.
$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (282) Ber. 19,85 Gef. N 20,08

Phenylhydrazon. Sdp. 172°/14. Hellgelbes Öl. Mit $FeCl_3$ und konz. H_2SO_4 in alkoholischer Lösung Rotfärbung. Die Überführung in Methylphenylpyrazolin durch Kochen mit Eisessig gelang nicht.

$C_{11}H_{16}ON_2$ (192) Ber. C 68,71 H 8,38 N 14,56
Gef. » 68,95 » 8,39 » 14,78

Dimedonverbindung. Aus Äthanol Schmp. 107—109°. Die Verbindung ist in Sodalösung löslich und gibt mit $FeCl_3$ eine rotbraune Färbung.

$C_{21}H_{32}O_5$ (364) Ber. C 69,20 H 8,84
Gef. » 68,97 » 8,50

α-Methylol-crotonaldehyd

50 g 30-proc. Formalin-lösung wurden mit 170 ccm Wasser verdünnt und eine Lösung von 2 g K_2CO_3 in Wasser zugegeben. Zu dieser Mischung tropften unter Rühren 76,5 g β-Methoxybutyraldehyd. Nach 3 Stunden wurde nochmals 1 g K_2CO_3 und nach weiteren 3 Stunden das letzte g K_2CO_3 zugesetzt. Die Temperatur stieg von 17° bis auf 27°. Nach 24 Stunden wurde mit H_2SO_4 neutralisiert und die grüngelbe Lösung von dem inzwischen ausgeschiedenen Öl abgetrennt. Die wäßrige Lösung wurde 24 Stunden mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert und die leichtflüchtigen Anteile i. V. vertrieben. Es verblieben 43 g dickflüssiges, grüngelbes Öl, das bei der Destillation im Hochvakuum die folgenden Fraktionen lieferte:

Sdp. 50—90°/0,01 15,7 g; Sdp. 90—150°/0,01 12,8 g.

43 g der 1. Fraktion, aus mehreren Ansätzen, gaben bei der Rektifizierung die folgenden Fraktionen:

1. Sdp. 48—52°/0,01 25,2 g
2. Sdp. 53—58°/0,01 7,1 g
3. Sdp. 70—80°/0,01 8,5 g

Carbonyltitration[6]) Fraktion 1 $C_5H_8O_2$ (100) Ber. 100 Gef. 101 u. 100,4
Fraktion 2 $C_5H_8O_2$ (100) Ber. 100 Gef. 100 u. 99,2

Beide Fraktionen sind in Wasser und organischen Lösungsmitteln löslich; sie geben positive Aldehydreaktionen mit Fehlingscher Lösung, fuchsinschwefliger

[6]) Nach H. Schultes, Angew. Chem. **47**, 258 (1934).

Säure und ammoniakalischer Silbersalzlösung. Mit Natriumbisulfit und Semicarbazid entstehen wasserlösliche Produkte.

Phenylhydrazon des α-Methylol-crotonaldehyds. 10 g Substanz vom Sdp. 53 bis 58°/0,01 wurden langsam mit 10 g Phenylhydrazin versetzt. Unter starker Erwärmung setzte sofort die Wasserabscheidung ein. Beim Stehen über Nacht wurde die Reaktionsmischung fest und konnte auf Ton ausgestrichen werden. Nach dem Waschen mit Alkohol und Äther verblieben 6,5 g braune Kristalle, die aus Heptan in langen Nadeln herauskamen und an der Luft sowie beim Aufbewahren unter Heptan in eine braune, harzige Masse übergingen. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit Cyclohexan aufgekocht und heiß abgesaugt. Auf dem Filter blieben nahezu weiße Kristalle zurück, die 2-mal aus Wasser umkristallisiert bei 112—114° schmolzen und nun beständig waren.

$C_{11}H_{14}O_2N$ (190)	Ber. C 69,44	H 7,42	N 14,72
	Gef. » 69,07	» 7,66	» 14,92

0,5 g des Phenylhydrazons wurden in 3 ccm Eisessig heiß gelöst und $^1/_2$ Stunde in siedendem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde in Äther aufgenommen, mit Sodalösung und mit Wasser gewaschen, mit $CaCl_2$ getrocknet und der Äther abdestilliert. Es blieb ein dunkles Öl zurück, das keine Pyrazolinreaktion gab. Auf Zusatz von Alkohol entstand eine braune Fällung.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Es wurde eine Lösung von Dinitrophenylhydrazin in 2n-HCl verwendet. Das rote Reaktionsprodukt wurde einmal aus Benzol und 2-mal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 200° u. Zers. im zugeschmolzenen Röhrchen.

$C_{11}H_{12}O_5N_4$ (280) Ber. N 19,99 Gef. N 19,83

Dimedonverbindung. 1,4 g Dimedon, gelöst in 150 ccm Wasser, wurden mit einer Lösung von 0,65 g der Fraktion vom Sdp. 48—52°/0,01 in wenig Wasser in der Kälte versetzt. Nach einiger Zeit begann die Abscheidung eines flockigen Niederschlags, der durch mehrstündiges Erwärmen auf 70—80° noch vermehrt wurde (1,1 g). Er wurde zunächst aus Dioxan und Wasser und dann 2-mal aus Methanol und Wasser umkristallisiert. Hierbei schieden sich zuerst lange Nadeln (Schmp. 186—187°, 0,35 g) ab, welche die Dimedonverbindung des α-Methylolcrotonaldehyds darstellen. Der wesentlich leichter lösliche Anteil gab rautenförmige Kristalle (Schmp. 181—182°, 0,4 g) und ist die Dimedonverbindung des Crotonaldehyds. Die Trennung dieser beiden Verbindungen, die durch fraktionierte Kristallisation mühsam ist, gelingt leicht mit 10-proc. kalter Sodalösung, da sich die erste Verbindung viel rascher löst als die des Crotonaldehyds. Durch Ansäuern können beide Stoffe wiedergewonnen werden.

Sbst. Schmp. 186—187°, $C_{21}H_{30}O_5$ (362)	Ber. C 69,58	H 8,34
	Gef. » 69,55	» 7,90
Sbst. Schmp. 181—182°, $C_{20}H_{28}O_4$ (332)	Ber. C 72,30	H 8,40
	Gef. » 72,35	» 8,52

Trityläther. 3 g Substanz wurden mit einer Lösung von 3 g Triphenylchlormethan in 60 ccm trockenem Pyridin 2 Stunden auf 90—95° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in 500 ccm Eiswasser eingegossen. 4,5 g hellgelber Niederschlag. Es wurde 3-mal aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. 2 g bis 3 cm lange Kristallnadeln vom Schmp. 127–128°. Daneben traten die charakteristischen, rautenförmigen Kristalle des Triphenylcarbinols (Schmp. 158–160°) auf.

$C_{24}H_{22}O_2$ (342)	Ber. C 84,18	H 6,47
	Gef. » 83,95	» 6,24

Versuche zur Dehydratation des α-Methylol-crotonaldehyds

a) *Mit Weinsäure.* 3 g Substanz vom Sdp. 48—52°/0,01 wurden mit 0,2 g gepulverter Weinsäure bei gew. Druck destilliert. Bei 210—215° (Bad) gingen zwischen 140 und 150° 1,5 g über, die in der Vorlage eine wäßrige und eine ölige

Schicht bildeten. Das Destillat roch stechend und gab sämtliche Aldehydreaktionen. Die ölige Schicht konnte durch Zugabe von Wasser vollständig in Lösung gebracht werden.

Dimedonverbindung. 1 g Dimedon wurde heiß in 100 ccm Wasser gelöst und 0,75 g des öligen Destillates zugegeben. Es entstand ein flockiger Niederschlag, der mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Zunächst schieden sich weiße Nadeln vom Schmp. 186—187° (0,24 g) ab, das ist die bereits bekannte Dimedonverbindung des α-Methylol-crotonaldehyds. Die Hauptmenge (0,4 g) konnte erst durch Wasserzusatz als mikrokristalliner Niederschlag aus dem Methanol abgeschieden werden. Dieser sinterte ab 93° und schmolz unscharf bei 105°, trotz mehrmaligem Umfällen aus Methanol-Wasser.

$C_{21}H_{30}O_5$ (362) Ber. C 69,58 H 8,34
Gef. » 69,32 » 8,49

Carbonyltitration. $C_5H_8O_2$ (100) Ber. 100 Gef. 100, 104, 99,7
Das ölige Destillat ist somit unveränderter α-Methylol-crotonaldehyd.

b) *Mit Kaliumbisulfat.* 6 g der Fraktion vom Sdp. 54—58°/0,01 wurden zusammen mit 0,1 g $KHSO_4$ destilliert. Zwischen 115—125° gingen 3,2 g grüngelbes Destillat über, das stechend nach Crotonaldehyd roch. Die Gesamtmenge wurde mit einer konz. wäßrigen Lösung von 4 g Semicarbazidchlorhydrat und 4 g Kaliumacetat umgesetzt. 2,1 g Kristalle. Schmp. 187—188° (aus Methanol). Der Mischschmp. mit Crotonaldehyd-semicarbazon ergab keine Depression.

Die Aldolreaktion des β-Methoxy-butyraldehyds. 51 g β-Methoxybutyraldehyd wurden mit einer Lösung von 2 g K_2CO_3 in 100 ccm Wasser versetzt. Nach 15 Min. schied sich Crotonaldehyd als ölige Schicht ab. Nach $2^1/_2$ Stunden wurde mit H_2SO_4 neutralisiert, das Wasser i. V. abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit $CaCl_2$ getrocknet, der Äther abgedampft und der Rest im Hochvakuum destilliert. 15 g, Sdp. 82 bis 84°/0,01. Nach 2-maliger Fraktionierung Sdp. 79—81°/0,01. Farblose Flüssigkeit.

Die Reaktion mit Tetranitromethan und mit Brom auf Doppelbindungen war positiv. Mit Triphenylchlormethan konnte keine primäre Hydroxylgruppe nachgewiesen werden. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs zeigt 1 OH an bei einem Mol-Gew. von 160—180.

$C_9H_{16}O_3$ (172) Ber. C 62,71 H 9,36
Gef. » 62,09 » 9,33

Carbonyltitration. Ber. 172 Gef. 163, 165.

Die Substanz enthält wahrscheinlich noch Crotonaldehyd aldoxanartig gebunden.

Dehydratation von 2-Äthyliden-3-oxy-5-methoxy-hexanal-1. 10 g vom Sdp. 79—81°/0,01 wurden mit 0,4 g $KHSO_4$ i. V. destilliert. Das gelbe Destillat wurde ein zweites Mal unter den gleichen Bedingungen behandelt. 5 g Destillat. Nach 2-maliger Fraktionierung Sdp. 105—108°/15 (3,5 g). Gelbes, in Wasser unlösliches, stechend riechendes Öl, das alle Doppelbindungs- und Aldehydreaktionen gibt. Es handelt sich um 2-Äthyliden-Δ_3-5-methoxy-hexenal-1.

$C_9H_{14}O_2$ (154) Ber. C 70,09 H 9,15
Gef. » 70,49 » 8,86

Carbonyltitration i. Ggw. von Dioxan. Ber. 154 Gef. 151, 150.

Unterwirft man die bei der Darstellung des α-Methylol-crotonaldehyds anfallende Fraktion vom Sdp. 70—80°/0,01 der Dehydratation mit $KHSO_4$, so bekommt man dasselbe Produkt.

Herrn Professor R. Pummerer danke ich für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Fräulein Dr. E. Deimler und Fräulein Diplomchemikerin Fr. Luther danke ich für die Ausführung der Mikroanalysen.

Konstitutionsbeweis des Paradipren-dials-7,10 durch Abbau zur 8,9-Dihydro-paradipren-7- bzw. -10-säure und Synthese dieser Verbindungen

III. Mitteilung über Para-diprene[1])

Von *Rudolf Pummerer*, *Franz Aldebert* und *Heinrich Sperber*

(Mit 1 Figur im Text)

Synthese und Ozonabbau des Paradipren-dials-7,10 und Dehydrierung der Paradipren-disäure-(7,10) hatten wohl die p-Stellung der Substituenten erwiesen, aber noch die Frage offengelassen, ob ein normales p-Terpenskelett vorliegt oder eine *gem*-Stellung der einen Aldehydgruppe mit einem Vinylrest. Daher suchten wir zu Abbauprodukten zu gelangen, die entweder mit bekannten Terpenderivaten identisch oder einer durchsichtigen Synthese zugänglich sein mußten.

1. Abbau des Paradipren-dials zu Säuren mit der Carboxylgruppe in 10-Stellung und Dien-Synthese von zwei Abbauprodukten

Die Reduktion der im Methyl- oder Butyl-10-acetal des Dialdehyds (I) freien Aldehydgruppe in 7 nach Meerwein-Ponndorf liefert die Methylolgruppe in 7-Stellung, also das Oxyacetal II und ermöglicht so zu Säuren der Paradipren-Reihe zu kommen, deren Aldehydgruppe-10 in die Carboxylgruppe zu verwandeln ist. Bei der Anwendung der Wolff-Kishner-Reduktion auf I kommt man direkt zum Paradipren-10-al-acetal (III).

a) Hydrierung der Aldehydgruppe 7 über das Oxyacetal

Das 7-Oxyacetal-10 (II) läßt sich in bekannter Weise nach der Methode von Meerwein-Ponndorf mittels Aluminiumisopropylat[2]) herstellen. Die Destillation des 7-Oxyacetals-10 muß in gutem Hochvakuum vorgenommen werden, da diese Verbindung am meisten von den hier beschriebenen Vinylverbindungen zur Polymerisation neigt, so daß manchmal der ganze Kolbeninhalt zu einer kautschukartigen Gallerte erstarrte. Da in dieser Verbindung

[1]) I. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **583**, 161 (1953); II. Mitt. F. Büttner, Liebigs Ann. Chem. **583**, 184 (1953).

[2]) Ref. T. Bersin in W. Foerst, Neuere Methoden der präp. org. Chemie, Verlag Chemie.

beide Aldehydgruppen als Carbonyle ausgeschaltet sind, ist sie farblos. Es wurde die UV-Absorption gemessen, um etwas über die gegenseitige Lage der C=C-Doppelbindungen zu erfahren. Wie erwartet, stehen sie nicht in konjugierter Stellung, so daß auch niemals bei einem Derivat Reaktion mit Maleinsäureanhydrid beobachtet werden konnte. Das nebenstehende Kurvenbild spricht deswegen nicht für konjugierte Doppelbindungen, da Butadien, Isopren und das von A. E. Gilman[3]) untersuchte, zum Vergleich besonders einladende 3,8(9)-p-Menthadien sehr steilen Anstieg ohne Zwischenmaxima zeigen. Für die Aufnahme danken wir Herrn Dr. G. Schrott bestens.

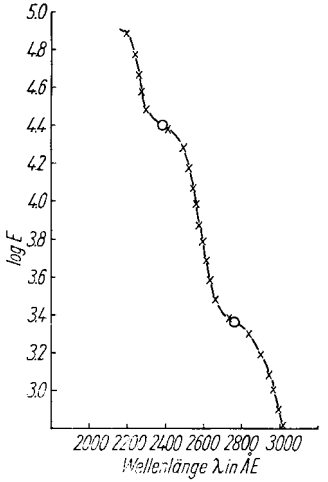
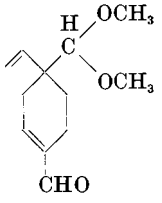
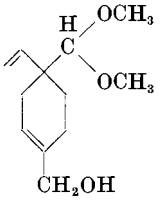


Fig. 1. UV-Absorption des Paradipren-7-oxy-acetals-(10)

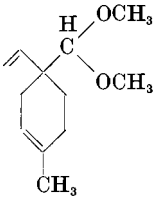
Die 7-ständige Oxygruppe steht konjugiert zu einer C=C-Doppelbindung, also in einer Allylstellung. Diesem Umstand ist es wohl zuzuschreiben, daß sie durch katalytische Hydrierung in Essigester bei 60° mit Palladium-Kohle entfernt werden kann. Allerdings ist die Ausbeute an dem 7-Methylderivat (III) nur etwa 20%, da ein Teil des Wasserstoffs auch von den C=C-Doppelbindungen verbraucht wird. Es gibt bereits einige Fälle, in denen eine Hydroxyl-



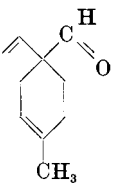
I



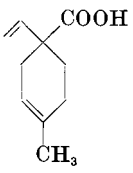
II



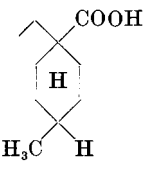
III



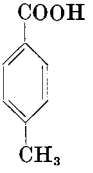
IV



V



VI



VII

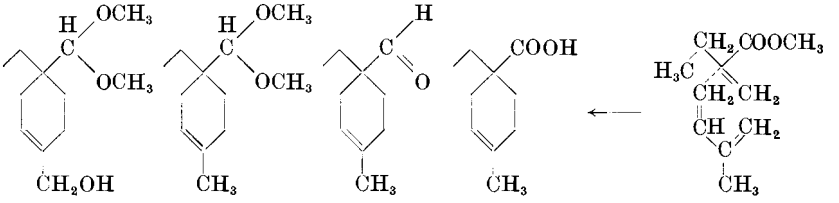
[3]) J. chem. Soc. [London] **1940**, 1460.

gruppe in Allylstellung katalytisch reduziert werden konnte[4]). Auch substituierte Benzylalkohole lassen sich so in die Toluolderivate verwandeln, und zwar ebenfalls mit Palladium-Kohle[5]).

Durch Säurespaltung von III und folgende Oxydation mit Silberoxyd kommt man zur doppelt ungesättigten Paradipren-10-säure (V). Diese konnte durch Dehydrierung mit Schwefel bei 250° unter Abspaltung der Vinylgruppe zur p-Toluylsäure abgebaut werden (VII). Die 8,9-Dihydro-paradipren-10-säure, die der Dien-Synthese zugänglich wäre, sollte durch partielle Hydrierung der Paradipren-10-säure (V) mit Platindioxyd in der Seitenkette dargestellt werden. Es zeigte sich aber, daß in diesem Falle die sonst reaktionsträge Kerndoppelbindung in 1,2-Stellung auch mitreagiert, so daß sofort die perhydrierte Paradipran-10-Säure entsteht (VI). Da die Kerndoppelbindung aufgehoben ist, treten jetzt *cis-trans*-Isomere auf. Die in Eisessig mit Platindioxyd bei gelindem Erwärmen erhaltene *cis*-Säure, quadratische Blättchen, schmilzt bei 35—40°. Zur Darstellung der isomeren *trans*-Säure wurde nach den Erfahrungen von R. G. Cooke und A. R. Macbeth[6]) bei Hochdruck mit Raney-nickel hydriert. Die *trans*-Säure bildet farblose Nadeln vom Schmp. 76—78°.

b) Hydrierung des Oxyacetals in der Seitenkette und Dien-Synthese des 8,9-Dihydro-paradiprenals-10 sowie der 8,9-dihydro-paradiprensäure-10

Da die partielle Hydrierung von V in der Seitenkette nicht gelang, wurde sie beim Oxyacetal II versucht. Im Gegensatz zur besprochenen Wirkung von Palladium-Kohle-Wasserstoff greift dort der Platin-dioxyd-Katalysator an der Vinylgruppe an und liefert die Dihydroverbindung VIII. Jetzt konnte man nachträglich die



VIII IX X XI XII

[4]) H. A. Weidlich u. H. Meyer-Delius, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1195 (1941).

[5]) Baltzly u. Phillips, J. Amer. chem. Soc. **68**, 261 (1946).

[6]) J. chem. Soc. [London] **1939**, 1245; Chem. Zbl. **1939**, II, 3562 u. J. chem. Soc. [London] **1940**, 808; Chem. Zbl. **1940**, II, 2233.

7-ständige Oxygruppe mit Palladium-Kohle-Wasserstoff entfernen, was am besten in Essigester bei 60—70° gelang. Schon bei der Hydrierung zu IX wird durch freiwerdende Essigsäure Aldehyd (X) gebildet, die Hydrolyse des Acetals wird durch nachträgliches Erwärmen mit Salzsäure vervollständigt. Durch Oxydation des Aldehyds mit Silberoxyd gelangt man zur 8,9-Dihydro-paradiprensäure-(10) (XI). Sowohl der Aldehyd wie die Säure sind nunmehr einer durchsichtigen Dien-Synthese zugänglich.

Dien-Synthesen

Der Aldehyd X konnte aus α-Äthylacrolein und Isopren, die Säure (XI) analog aus α-Äthylacrylsäureester und Isopren (Schema XII) gewonnen werden. Das Semicarbazon des synthetischen Aldehyds besaß manchmal denselben Schmp. von 170—171° wie das des Abbaualdehyds, manchmal den etwas tieferen von 167—168,5°; die Mischprobe schmolz im ersteren Fall bei 170—171°, im letzteren bei 167—170°, zeigte also keine Depression, womit die Identität des synthetischen Aldehyds erwiesen ist. Die synthetische Säure schmolz um einige Grade tiefer als die Abbausäure, bei 57—58°, die Mischprobe schmolz ebenfalls bei 57—58°. Aus der Abbausäure ließ sich in sehr schlechter Ausbeute ein in briefkuvertartigen Platten kristallisierendes Dibromid fassen. Einmal gelang auch die Darstellung desselben Dibromids aus der synthetischen Säure (Mischprobe).

Die Säure V läßt sich ebenso wie Säure XI mit Schwefel dehydrieren, wobei p-Toluylsäure entsteht. Im ersteren Fall wird die Vinylgruppe, im letzteren die Äthylgruppe in 4-Stellung abgespalten, während die ebenfalls in 4-Stellung stehende Carboxylgruppe 10 erhalten bleibt. Bei der Selen-Dehydrierung der Paradipren-disäure-(7, 10) war umgekehrt die Carboxylgruppe 10 abgespalten worden (s. I. Mitt.) und p-Äthylbenzoesäure entstanden. Daß auch bei den Säuren V bzw. XI z. Tl. Decarboxylierung unter Bildung von p-Äthyltoluol eintritt, ist möglich, doch konnten wir diese Verbindung neben den schwefelhaltigen Produkten nicht nachweisen.

c) Reduktion der Aldehydgruppe-7 im Methylacetal-10 des Paradiprendial nach Wolff-Kishner

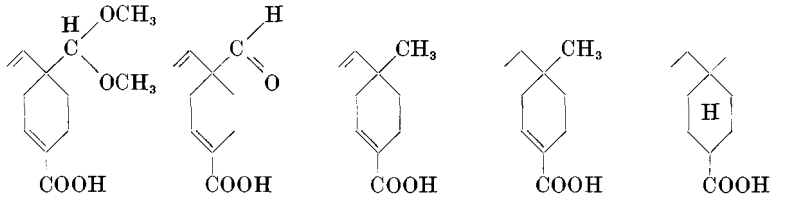
Das doppelt ungesättigte Acetal (III) ließ sich auch direkt aus dem Paradiprendial-10-methylacetal nach Wolff-Kishner darstellen. Durch Säurespaltung gelangte man von ihm zum Paradiprenal-10 (IV). Der Aldehyd war nach dieser Darstellung noch nicht analysenrein und wurde deshalb in das Semicarbazon ver-

wandelt, dieses dann nach F. Tiemann[7]) mit Phthalsäureanhydrid im Wasserdampfstrom gespalten, woraus der reine Aldehyd hervorging, der, wie erwartet, keine Exaltation der Molrefraktion zeigte. Bei der Oxydation lieferte er die obenerwähnte Paradipren-10-säure (V).

2. Abbau des Paradipren-dials zu Säuren mit der Carboxylgruppe in 7-Stellung

Als passendes Ausgangsmaterial für die Säuren mit 7-Stellung der Carboxylgruppe boten sich die 10-Acetale des Paradiprendials-(7, 10) an, die nach Delépine leicht zur Acetal-7-carbonsäure (XIII) oxydierbar sind. Hydrolyse der Acetal- zur Aldehydgruppe führt zur 10-Aldehyd-7-carbonsäure (XIV). Sie mußte unter verschärften Bedingungen in Dioxan-Salzsäure durchgeführt werden. Die Reduktion der 10-ständigen Aldehydgruppe zur Methylgruppe, somit zur Paradipren-7-säure (XV), wurde in ähnlicher Weise bewerkstelligt, wie das Huang-Minlon für die Reduktion von Ketocarbonsäuren mit Hydrazinhydrat vorschlägt[8]). Nur, daß wir statt Diäthylenglykol als Lösemittel das um 40° tiefer (197°) siedende Glykol verwendeten, das sich sehr gut bewährte und weniger Gefahren der Umlagerung oder sonstiger Veränderungen einschließt. Die Paradipren-7-säure bildet nach Sublimation i. V. farblose Blättchen vom Schmp. 97°.

Die partielle katalytische Hydrierung der 8,9-ständigen Doppelbindung läßt sich in Methanol mit Platindioxyd bei Raumtemperatur gut durchführen, die zum Carboxyl α,β-ständige Doppelbindung wird schwerer angegriffen. Die Dihydroverbindung (XVI), die bei richtigen Analysenwerten den gleichen Schmp. wie das Ausgangsmaterial zeigt, wurde durch den p-Bromphenacylester charakterisiert. Die Hydrierung der α,β-ständigen Doppelbindung zur Paradipran-7-säure (XVII) wurde mit Platindioxyd in Eisessig in der Wärme, schließlich unter Druck bei 40° durchgeführt. Die perhydrierte Säure ist ölig und könnte durch das Verschwinden



XIII XIV XV XVI XVII

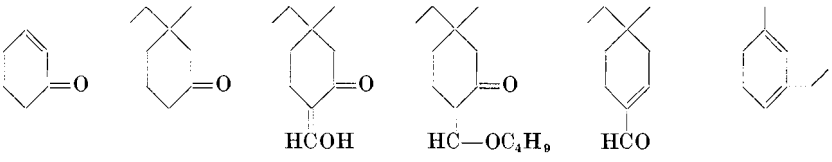
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3721 (1900).
[8]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

der α,β-ständigen Doppelbindung ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Verbindung sein, doch zeigte ihr p-Bromphenacylester einen scharfen Schmp.

3. Synthese der 8,9-Dihydro-paradipren-7-Säure

Für die Synthese kam die vollständig hydrierte Säure weniger in Frage als die 8,9-Dihydroverbindung. Schinz und Seifert haben 1951 die Synthese des 1,1-Dimethyl-cyclohexen-3-aldehyds-(4) beschrieben[9]). Sie gingen dabei vom 1-Methyl-cyclohexen-1-on-(3) (XVIII) aus, das sie durch 1,4-Addition von Methylmagnesiumjodid in die genannte Methylverbindung nach der Methode von Ruzicka und Mitarbeitern[10]) verwandelten. Dann wurde mit Ameisensäure-äthylester die Oxymethylengruppe in 4-Stellung eingeführt, mit Isobutylalkohol veräthert und nun durch Reduktion der Ketogruppe mit $LiAlH_4$ und folgende Behandlung mit Schwefelsäure die Ätherspaltung und Wasserabspaltung zum 1,1-Dimethyl-cyclohexen-3-aldehyd-(4) durchgeführt.

Wir haben in ganz analoger Weise vom 1-Methyl-cyclohexen-1-on-(3) aus mit Magnesium-äthyl-jodid dieselbe Umwandlungsreihe durchgeführt gemäß folgenden Formelbildern:



XVIII XIX XX XXI XXII XXIII

Das 1-Methyl-cyclohexen-1-on-(3) (XVIII) wurde nach S. Natelson und S. Gottfried[11]) dargestellt und seine Ätherlösung zur Grignardlösung von Äthylmagnesiumjodid bei Gegenwart von Kupfer-(I)-chlorid[12]) unter -5^0 zugetropft, wobei das 1-Methyl-1-äthyl-cyclohexanon-(3) (XIX) als farblose, angenehm pfefferminzartig riechende Flüssigkeit in 65—71-proc. Ausbeute entstand. Neben der 1,4-Addition des Äthylmagnesiumjodids tritt bei dieser Arbeitsweise nur in etwa 2% durch 1,2-Addition an die Carbonylgruppe und folgende Wasserabspaltung das Methyl-äthyl-hexadien (XXIII) auf. Läßt man die Reaktion bei höherer Temperatur ab-

[9]) Helv. chim. Acta **34**, 728 (1951).
[10]) G. Büchi, O. Jeger, L. Ruzicka, Helv. chim. Acta **31**, 245 (1948).
[11]) J. Amer. chem. Soc. **61**, 1001 (1939).
[12]) Derartige Synthesen mit CuCl s. auch M. S. Kharasch u. P. O. Tawney, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2308 (1941).

laufen, entsteht dieser stark terpenartig riechende Kohlenwasserstoff in einer Ausbeute bis zu 20%. Er addiert Maleinsäureanhydrid unter Bildung eines farblosen Harzes, das nicht näher untersucht wurde.

Die Oxymethylenverbindung XX erhielten wir durch Kondensation von XIX mit Isoamylformiat als schwachgelbe Flüssigkeit. Die Verbindung gibt mit Eisen-(III)-chlorid eine intensive Rotfärbung und bräunt sich beim Stehen an der Luft. Bei der Darstellung des Semicarbazons bildet sich unter weiterer Wasserabspaltung mit der Oxymethylengruppe ein Pyrazolderivat.

Zum Schutz der Oxymethylengruppe bei der später folgenden Reduktion wurde XX mit Isobutanol in siedender Benzollösung mit etwas p-Toluolsulfosäure als Katalysator in den Isobutyläther (XXI) übergeführt (64% Ausbeute).

Die Darstellung des reinen Aldehyds XXII mit $AlLiH_4$ und nachheriger Einwirkung von Schwefelsäure gelang in unserem Falle nicht, da noch Nebenprodukte — ein Alkohol und ein Keton — auftraten. Doch ließ sich der Aldehyd durch fuchsin-schweflige Säure und Fehlingsche Lösung nachweisen und verriet sich durch einen aldehyd-fruchtartigen, an Kümmel erinnernden Geruch. Was die Entstehung des Alkohols (wahrscheinlich $C_{10}H_{17}OH$, dem Aldehyd entsprechend) betrifft, so sei darauf hingewiesen, daß $AlLiH_4$ Spaltungen von Äthern[13]), selbst unter mildesten Bedingungen[14]), herbeiführen kann. Eine Hydrierung der C=C-Doppelbindung ist weniger wahrscheinlich. Die Hydroxylgruppe, die durch Reduktion der Carbonylgruppe entsteht, wird unter Wirkung der Schwefelsäure mit dem H-Atom an C_4, das nach Hydrolyse des Oxymethylenäthers durch die Schwefelsäure von der Oxymethylengruppe dorthin gewandert ist, wie bei Schinz und Seifert, als Wasser abgespalten. Diese Autoren haben allerdings die Stellung der Oxymethylen-Gruppe in 4 nicht scharf bewiesen, sie ist nur wegen der sterischen Hinderung in 2 durch das quartäre C-Atom sehr wahrscheinlich.

In unserem Fall konnten wir durch Oxydation der den Aldehyd enthaltenden Reaktions-Mischung mit Silberoxyd und Alkali die entsprechende Säure, die 1-Methyl-1-äthyl-cyclohexen-3-carbonsäure-4 isolieren, die in allen Eigenschaften der durch Abbau erhaltenen 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure (XVI) entsprach. Bei dieser ist die p-Stellung der Carboxylgruppe zur Äthyl- und Methylgruppe einwandfrei erwiesen (s. oben und I. Mitt.).

---

[13]) R. L. Frank, H. K. Hall, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1645 (1950).

[14]) P. Karrer, A. Chatterjee, Helv. chim. Acta **33**, 802 (1950); P. Karrer, H. Schmid, Helv. chim. Acta **33**, 863 (1950).

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung von Säuren mit der Carboxylgruppe in 10-Stellung (A.)

a) Reduktion des Paradiprendial-methylacetals-(10) zum 7-Oxyacetal-(10) (I → II). (Pirson)

190 g Methylacetal wurden mit 450 g wasserfreiem Isopropanol erhitzt, worin 110 g Aluminium-isopropylat (im Überschuß) gelöst waren. Nach 3-stündigem Sieden bei ständigem Abdestillieren des Acetons wurde das überschüssige Isopropanol am Wasserbad abdestilliert und das Alkoholatgemisch nach dem Erkalten mit Wasser zersetzt. Das Aluminiumhydroxyd wurde abgesaugt, anhaftendes Öl mit Methanol ausgewaschen und aus dem Filtrat im Scheidetrichter mit Kochsalzlösung eine rotorange gefärbte ölige Schicht abgetrennt, der noch in der wäßrigen Phase schwebende Rest des Öls nach Ansäuern mit wenig sehr verd. Schwefelsäure ausgeäthert, und diese mit der Hauptmenge des Öls vereinigt. Nach Waschen mit verd. Sodalösung wurden alle Lösungsmittel i. V. abdestilliert, das gesamte Öl im guten Hochvakuum — wegen Gefahr der Verharzung! — aus einem nur zu $^3/_4$ gefüllten Spitzkölbchen (Schäumen!) in mehreren Anteilen destilliert, um zu langes Erhitzen der Gesamtmenge zu vermeiden. Sdp. 123 bis 125°/0,1. Ausbeute 120 g (63% d. Th.), im Kolben trotz allem Harzrückstand.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,80)	Ber.	C 67,79	H 9,49
	Gef.	» 67,78	» 9,42

Bei der Aufnahme des UV-Absorptionsspektrums durch Dr. Schrott diente ein Wasserstoffentladungsrohr mit rohrförmigem Entladungsraum und Wasserkühlung als Lichtquelle, dann der Quarzspektrograph von Fuess, Plattenformat 9 × 24 cm, Planfilm. Belichtungszeit 20 Sek., bei rotem Licht entwickelt. Unterhalb 250 mμ wurde mit 3% Natriumsalicylatlösung sensibilisiert und 40 Sek. belichtet.

b) Spaltung des Acetalalkohols zum Aldehydalkohol

20 g Acetalalkohol, 100 ccm Methanol und 3 ccm konz. Salzsäure, im 10-fachen Volumen Wasser gelöst, werden $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Ausfällen des Öls mit Kochsalzlösung, ausäthern, Ätherlösung mit verd. Sodalösung durchschütteln, über Natriumsulfat trocknen. Destillation am Hochvakuum Sdp. 110 bis 113°/0,2—0,3; 11,4 g (73% d. Th.).

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2)	Ber.	C 72,26	H 8,49
	Gef.	» 71,99	» 8,65

Das Semicarbazon wurde in wäßrigem Methanol mit Kaliumacetat dargestellt, mit Wasser völlig ausgefällt. Reinigung durch Lösen in Alkohol, Verdünnen mit Wasser und Absaugen des Alkohols. Weiße Kristalle, Schmp. 160°.

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (223,3)	Ber.	C 59,17	H 7,67
	Gef.	» 58,94	» 7,77

c) Reduktion der 7-ständigen Hydroxylgruppe des Oxyacetals (II → III)

1. Mit Pd-Kohle. 100 g Oxyacetal (II) wurden bei 60—70° in Essigester mit 3-proc. Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol H_2 (1—2 Stunden) wurde die Hydrierung abgebrochen. Die Destillation ergab 7 g Vorlauf bei 60—105°/16—17; 26 g 1. Hauptlauf 105—130° (Reduktionsprodukt); 26 g 2. Hauptlauf 130—165°, gelblich, wohl hauptsächlich hydriertes Oxyacetal und 27 g Rückstand. Nochmalige Destillation ergab 19 g Hauptlauf Sdp. 105—120°/

14—15, noch verunreinigt durch II und hydrierte Produkte. Eine nochmals fraktionierte Probe vom Sdp. 110°/14—15 ergab einen noch um 0,5% zu hohen C-Gehalt. Die Wolff-Kishner-Reduktion des Paradiprendial-10-acetals ergab richtige Analysenwerte.

2. Nach Wolff-Kishner. 100 g Acetal wurden mit 25 g Hydrazinhydrat versetzt, starke Erwärmung, Farbvertiefung, Wasserabscheidung. Nach Zugabe von 70 g Kaliumhydroxyd wurde 2 Stunden auf 200° erhitzt, Dunkelrotfärbung. Dann wurde das Wasser abdestilliert, die ölige Schicht abgegossen und mit sehr verd. Salzsäure, dann mit Wasser geschüttelt und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Neben 10 g Vor- und Nachlauf 42 g einheitlich siedender, farbloser Hauptlauf vom Sdp. 116—118°/17 und von schwach terpenartigem Geruch.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,3) Ber. C 73,42 H 10,27
Gef. » 73,38 » 10,20

$d_{23} = 0{,}9576$; n_D^{23} 1,4741 Molrefr. Ber. 57,77 Gef. 57,60

d) Paradipren-al-10 (IV) aus dem Acetal

30 g des nach c, 2 dargestellten Acetals (III) wurden in wäßrig-methanolischer Salzsäure gespalten und der Aldehyd 2-mal über eine Kolonne fraktioniert. Da die Analysenwerte noch nicht ganz stimmten, wurde das Semicarbazon dargestellt, farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 177—178°, aus Methanol umkristallisiert.

$C_{11}H_{17}N_3O$ (207,3) Ber. C 63,74 H 8,27 N 20,27
Gef. » 63,77 » 8,39 » 20,24

Das Semicarbazon wurde mit Phthalsäureanhydrid im Wasserdampfstrom destilliert, ausgeäthert und nach Trocknen und Verdampfen des Äthers nochmals unter Stickstoff destilliert. Der Aldehyd zeigte den Sdp. 90—92°/17—18 und ist ein farbloses, stark und angenehm riechendes Öl (IV).

$C_{10}H_{14}O$ (150,2) Ber. C 79,95 H 9,39
Gef. » 79,97 » 9,68

$d_{25,5} = 0{,}94078$; $n_D^{25,5}$ 1,480. Molrefr. Ber. 45,26 Gef. 45,35

e) Paradipren-10-säure (V)

Die Oxydation von IV zu V erfolgt mit Silberoxyd und Natronlauge nach dem Verfahren von Delépine, wie es schon bei der Acetalcarbonsäure (I. Mitt.) beschrieben worden ist. Aus 12,5 g Aldehyd wurden 5 g rohe Säure erhalten, die, aus Wasser oder Eisessig umkristallisiert, der Sublimation i. V. bei 140° unterworfen werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 95—97°, leicht löslich in Eisessig, Äther, Alkohol und heißem Wasser. Ein definierter fester Bromphenacylester war nicht zu erhalten.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2) Ber. C 72,26 H 8,49
Gef. » 71,95; 72,27 » 8,43; 8,69

f) *cis*- und *trans*-Paradipran-10-säure (VI)

Die *cis*-Verbindung wurde durch Hydrierung von 1,3 g der Paradipren-10-säure in 20 ccm Eisessig mit 20 mg PtO_2 unter gelindem Erwärmen erhalten. Die für 2 Doppelbindungen berechnete Menge von 380 ccm H_2 wurde genau aufgenommen. Im Filtrat vom ausgeflockten Katalysator wurde die Säure mit Wasser als Öl gefällt und mit Petroläther aufgenommen, nach dessen Verdunsten sie in Kältemischung kristallisierte. 1,2 g vom Schmp. 35—40°, quadratische Blättchen, deren Schmp. auch durch fraktionierte Kristallisation aus verdunstendem Äthylchlorid nicht verbessert werden konnte.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,2) Ber. C 70,54 H 10,66
Gef. » 70,33 » 10,48

Der p-Bromphenacylester, wie üblich dargestellt, bildet glänzende farblose Blättchen vom Schmp. 62—64°.

$C_{18}H_{23}O_3Br$ (367,3) Ber. C 58,86 H 6,31
Gef. » 58,94 » 6,43

trans-Verbindung. 2,5 g Paradipren-10-säure wurden mit 5 g NaOH, 50 ccm Wasser und 2 g Raney-Nickel $3^1/_2$ Stunden auf 200° bei 240 Atm. gehalten. Nach Ansäuern und Umkristallisieren aus verdunstendem Äthylchlorid 1,5 g Nadelbüschel vom Schmp. 76—78°.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,2) Ber. C 70,54 H 10,66
Gef. » 70,31 » 10,62

p-Bromphenacylester nach 3-maligem Umkristallisieren aus verd. Methanol farbloses Kristallpulver vom Schmp. 43—45°.

$C_{18}H_{23}O_3Br$ (367,3) Ber. C 58,86 H 6,31
Gef. » 58,68 » 6,44

g) Dehydrierung der Paradipren-10-säure zu p-Toluylsäure (V → VII)

3,2 g Säure wurden mit 1,24 g Schwefel innig vermischt und während 5 Stunden im N_2-Strom auf 250° gehalten; erhebliche H_2S-Entwicklung. Die braune zähflüssige Schmelze wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mehrmals mit konz. Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Aus dieser braunen Lösung wurde durch fraktioniertes Fällen zuerst ein brauner harziger Niederschlag, dann aus der nunmehr gelblichen Lösung eine gelbliche mikrokristalline Fällung erhalten (400 mg). Durch Sublimation i. V. farbloses Kristallpulver, nochmals aus Eisessig umkristallisiert rautenförmige Kristalle, die schon bei 120° zu sublimieren beginnen und bei raschem Erhitzen zwischen 176—180° schmolzen. p-Toluylsäure aus Tolunitril verhielt sich ebenso, die Mischprobe gab keine Depression.

$C_8H_8O_2$ (136,1) Ber. C 70,61 H 5,93
Gef. » 70,74 » 5,92

Zur weiteren Identifizierung wurde mit kochender rauchender Salpetersäure die 3-Nitro-4-methyl-benzoesäure vom Schmp. 188—190° dargestellt.

h) Hydrierung der Vinylgruppe im Oxyacetal (II → VIII)

40 g der Substanz II wurden in 250 g abs. Methanol gelöst. Nun wurden zunächst 200 mg PtO_2 in wenig Methanol in der Schüttelbirne reduziert, sodann die obige Methanollösung zugegeben und bei 40° hydriert. Die H_2-Aufnahme ging in der Regel sehr rasch vor sich (hier 2—3 Stunden, mit kolloidem Platin $^1/_2$ Std.) und wurde nach Aufnahme von 1 Mol H_2 (4800 ccm) abgebrochen, obwohl die Hydrierung noch langsam weitergegangen wäre. Blieb die Hydrierung einmal stehen, wurde mit Luft aktiviert. Die filtrierte Lösung wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 123—126°/0,2—0,3, Ausbeute 33,5 g (83% d. Th.).

$C_{12}H_{22}O_3$ (214,3) Ber. C 67,25 W 10,35
Gef. » 67,09 » 10,28

i) Katalytische Reduktion der 7-ständigen Hydroxylgruppe (VIII → IX)

Die mit der Doppelbindung „konjugierte" Hydroxylgruppe in VIII läßt sich, ebenso wie die im doppelt ungesättigten Oxyacetal, mit Pd-Kohle/Wasserstoff reduzieren. Pd-Kohle ohne Wasserstoff ist bei 5-stündiger Einwirkung, auch in der Wärme, ohne Wirkung. Auch wasserabspaltende Mittel waren ohne Wirkung (außer Verharzung), da die kernständige Doppelbindung von der vorangehenden Hydrierung mit Platindioxyd und Wasserstoff (h) eben nicht erfaßt worden war, am C_1 also kein Wasserstoff steht.

68 g VIII wurden mit 7 g 3-proc. Pd-Kohle in 300 ccm Essigester unter Erwärmen auf 60—70° hydriert, was anfangs flott vor sich ging, nach Aufnahme von 4—5 l H_2 aber immer langsamer wurde, so daß statt 8 nur 6,6 l aufgenommen wurden. Bei 17—18 Torr 4 g Vorlauf, 27 g Hauptlauf 95—110°; 23 g höher siedender Rückstand. Der schon Aldehyd enthaltende Hauptlauf wurde zur völligen Acetalspaltung in 100 ccm Methanol, 30 ccm Wasser und 5 ccm konz. Salzsäure 1 Stunde gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert, der Ätherrückstand lieferte als Hauptlauf vom Sdp. 92—93°/16 ein stark terpenartig riechendes Öl, den Aldehyd X, dessen Analyse aber noch 0,64% zu wenig Kohlenstoff ergab.

$C_{10}H_{16}O$ (152,2)	Ber.	C 78,90	H 10,60
	Gef.	» 78,26	» 10,37

Infolgedessen wurde das in farblosen Nadeln kristallisierende Semicarbazon vom Schmp. 170—171° dargestellt, das sich sogar i. V. sublimieren ließ[15]).

$C_{11}H_{19}N_3O$ (209,3)	Ber.	C 63,12	H 9,15
	Gef.	» 63,07	» 9,31

k) Darstellung der 8,9-Dihydro-paradipren-10-säure (X → XI)

6 g des Aldehyds X wurden wie gewöhnlich oxydiert und lieferten nach Aufarbeitung und mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig und Methanol farblose rautenförmige Blättchen vom Schmp. 60—61°. Sie entfärben sowohl Permanganat, als auch Brom in Chloroform und färben Tetranitromethan gelb; die isomere α,β-ungesättigte 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure gibt die beiden letzten Reaktionen nicht.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2)	Ber.	C 71,39	H 9,58
	Gef.	» 71,61	» 9,58

Das Dibromid der Säure wurde durch Zugabe von Brom in Chloroform bis zur Gelbfärbung dargestellt, das Lösungsmittel im Exsikkator verdunstet. Feine Kristalle, auf Ton vom flüssigen Anteil getrennt, aus kaltem Methanol mit Wasser 2-mal umgefällt. Farblose Blättchen vom Schmp. 135°, sehr geringe Ausbeute.

$C_{10}H_{16}O_2Br_2$ (328,0)	Ber.	C 36,61	H 4,92
	Gef.	» 36,64	» 5,11

2. Dien-Synthesen des 8,9-Dihydro-paradiprenals-10 und der entsprechenden Säure (A.)

8,9-Dihydro-paradiprenal-10 aus α-Äthylacrolein und Isopren

21 g α-Äthylacrolein und 17 g Isopren wurden mit einer Spur Methylenblau (zur Verhinderung der Kettenpolymerisation[16]) 48 Stunden im Rohr auf 180—220° erhitzt. Die Reaktionsmischung war nachher deutlich zähflüssiger und lieferte bei der Destillation über eine Vigreux-Kolonne keine wesentlichen Mengen der Ausgangsmaterialien. Bei 18 Torr gingen die 2 Vorläufe bei 70—83° (3,5 g) und 83—88° (1,5 g) über. Hauptlauf 88—97° (27 g) von angenehm terpenartigem Geruch, harziger Rückstand (8 g).

---

[15]) Dieser Aldehyd wurde von F. Graser auch über das Acetal IX gewonnen, das durch Wolff-Kishner-Reduktion von I und folgende Hydrierung mit Pd/Kohle an der Vinylgruppe darstellbar ist. Das aus diesem Aldehyd erhaltene Semicarbazon hat den höchsten Schmp. von 174—175,5°. Die Wolff-Kishner-Reduktion wurde in dem Fall nach G. Lock, Angew. Chem. **57**, 79 (1945) durchgeführt.

[16]) Nach Flaig, Liebigs Ann. Chem. **568**, 11 (1950).

Die 2-malige Fraktionierung des Hauptlaufs über eine Vigreux-Kolonne ergab 19 g (50% d. Th.) eines aldehydartig riechenden Öls vom Sdp. 84—85,5°/10.

$C_{10}H_{16}O$ (152,2) Ber. C 78,89 H 10,59
Gef. » 78,74; 78,60 » 10,72; 10,61

Aus 1 g des Aldehyds wurde das Semicarbazon dargestellt. Aus Methanol farblose Nadeln, i. V. sublimierbar, Schmp. 167—168,5°. Der Mischschmp. mit dem Semicarbazon des entsprechenden Abbaualdehyds aus Oxyacetal (170 bis 171°) lag bei 167—170°, der mit dem Semicarbazon nach Anm. [15]), S. 201, bei 168,5—173°.

$C_{11}H_{19}ON_3$ (209,29) Ber. C 63,12 H 9,15 N 20,08
Gef. » 63,41 » 9,06 » 20,18

1 g des Aldehyds wurde mit Silberoxyd zur Säure oxydiert, die den Schmp. 56° zeigte.

8,9-Dihydro-paradiprensäure-10

16 g α-Äthylacrylsäure-äthylester und 14 g Isopren wurden mit einer Spur Methylenblau im Rohr 60 Stunden auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der viel zähflüssiger gewordene Inhalt des Rohres mit Äther herausgespült und i. V. fraktioniert. Bei 11—12 Torr 1. Vorlauf 60° (3 g); 2. Vorlauf 63—95° (2 g); Hauptlauf 95—105° (18 g); 6,5 g harziger Rückstand.

Nochmalige Fraktionierung des Hauptlaufs ergab Vorlauf 95—103° (2 g). Hauptlauf 103—105°/11—12 (15 g), farblose Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,3) Ber. C 73,43 H 10,27
Gef. » 73,76 » 10,35

Die 15 g des Hauptlaufs wurden mit 50 ccm Methanol, 10 g Kaliumhydroxyd und 10 ccm Wasser 5 Stunden am Rückflußkühler verseift. Nach dem Ansäuern und Ausäthern wurde die freie 8,9-Dihydro-paradipren-10-säure im Hochvakuum fraktioniert. Außer einem geringen Vorlauf Hauptlauf 12 g, Sdp. 102—103°/0,01, farbloses, dickflüssiges Öl, das in der Kältemischung zum Teil erstarrte. Die von Öl durchsetzten, farblosen Kristalle, wurden auf Ton gestrichen (4,5 g), dann aus Ameisensäure, Methanol, Eisessig und nochmals Methanol umkristallisiert. Der Schmp. 56—57° konnte nicht bis auf 60—61°, wie ihn die Abbausäure zeigt, gesteigert werden, so daß der Verdacht auf Beimengung einer geringen Menge m-Säure besteht, wofür bei der Dien-Synthese des Aldehdys keine Anhaltspunkte gefunden wurden. Der Mischschmp. mit der Abbausäure gab jedoch einen Schmp. von 58°.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2) Ber. C 71,39 H 9,58
Gef. » 71,11; 71,10 (71,16) » 9,76; 9,60 (9,48)

Das Dibromid der synthetischen Säure wurde analog dem der Abbausäure gewonnen (S. 201), was aber nicht bei jeder Darstellung glückte.

$C_{10}H_{16}O_2Br_2$ (328,0) Ber. C 36,61 H 4,92 Br 48,72
Gef. » 36,62 » 5,11 » 49,09

Der aus den Tonscherben gewonnene ölige Anteil der Säure wurde mit Äther extrahiert und dabei wurden 6,5 g eines farblosen Öls vom Sdp. 94—95°/0,01 gewonnen, das durch Impfen nicht mehr zur Kristallisation zu bringen war, aber dieselben Analysenwerte lieferte, die oben in Klammer beigesetzt sind. Die Dehydrierung der flüssigen Säure mit Schwefel bei 250° (wie unter 1 g) ergab als Hauptmasse p-Toluylsäure, daneben eine geringe Menge einer nicht rein gewinnbaren tiefer schmelzenden Säure (vermutlich m-Toluylsäure), wodurch der oben geäußerte Verdacht, daß sich Isopren geringfügig auch zu einem m-Derivat anlagert, eine Stütze erhält.

3. Abbau des Paradiprendials zu Säuren mit der Carboxylgruppe in 7-Stellung (A.)

a) 10-Aldehydcarbonsäure-(7) (XIV) aus der Acetalcarbonsäure (XIII)

17 g Rohprodukt von XIII (s. I. Mitt.) wurden in 100 ccm Dioxan gelöst, dazu 6 ccm konz. Salzsäure in 30 ccm Wasser gegeben und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die höhere Siedetemperatur des Dioxans bewirkte, daß im Gegensatz zu früheren Versuchen völlige Acetalspaltung eintrat. Abstumpfen der Säure, Eindampfen im Abzug. Nach Konzentration kristallisierte die Aldehydsäure XIV in glänzenden Blättchen aus, 12 g, die nach Vakuumsublimation bei 160° den Schmp. 116—118° zeigten. Nach einiger Zeit zersetzt sich die Verbindung unter Gelbfärbung.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,2) Ber. C 66,65 H 6,71
Gef. » 66,70 » 6,80

b) Reduktion der Aldehydcarbonsäure (XIV → XV)

10 g von XIV wurden mit 10 g Hydrazinhydrat + 2 ccm Wasser + 100 ccm Äthylenglykol etwa $^1/_2$ Stunde auf 150° bis zur Lösung erwärmt, dann 10 g Kaliumhydroxyd zugesetzt. Nach Ablauf der heftigen Reaktion und Abdestillieren des Wassers wurde die Badtemperatur auf 200° gesteigert und 4 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde in verd. Salzsäure eingegossen und die ausgefallene Säure durch Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von A-Kohle und anschließende Vakuumsublimation bei 130° gereinigt. Farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 97° (5,5 g).

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2) Ber. C 72,26 H 8,49
Gef. » 72,16 » 8,56

c) Hydrierung der Paradipren-7-säure zur 8,9-Dihydroverbindung (XVI)

1 g XV wurde in 30 ccm Methanol mit 20 mg Platindioxyd in der Kälte hydriert, wobei der Katalysator vorher für sich reduziert wurde. Ber. H_2-Aufnahme 148, gef. 150 ccm, worauf die Hydrierung unter diesen Bedingungen zum Stillstand kam. Filtrieren, Fällen mit Wasser, Trocknen, Sublimation bei 130° i. V., Schmp. der 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure nach Sublimation im Hochvakuum 99,5—100,5°, farblose, glänzende Blättchen. Die Säure entfärbt Kaliumpermanganat, nicht aber, wie das Ausgangsmaterial, Brom in Chloroform, und gibt keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan wegen α,β-Stellung der Doppelbindung zum Carboxyl. Diese Reaktionsträgheit der α,β-ständigen Doppelbindung gab den ersten Hinweis, daß bei der Acetalisierung nicht die benachbarte Aldehydgruppe 7, sondern die 10-ständige des Paradiprendial erfaßt wird.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2) Ber. C 71,39 H 9,58
Gef. » 71,52 71,40 » 9,37; 9,72

p-Bromphenacylester. 1 g Säure + 5 ccm Wasser wurden in 10-proc. Natronlauge neutralisiert, dazu 15 ccm Methanol und die berechnete Menge p-Bromphenacylbromid gegeben und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Ausfällen durch Verdünnen, aus verd. Methanol 2-mal umkristallisiert, Schmp. 81—82°.

$C_{18}H_{21}O_3Br$ (365,3) Ber. C 59,20 H 5,79
Gef. » 58,95 58,93 » 5,84 5,94

d) Weitere Hydrierung zur Paradipran-7-säure (XVII)

2 g XVI wurden mit 20 mg PtO_2 gleichzeitig, um eine kolloide und damit besonders wirksame Form des Platins zu bekommen, in Eisessig in der Wärme hydriert. Da auch hier die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol H_2 wie bei d)

stecken blieb und trotz Aktivierung mit Luft nicht weiterging, wurde sie im Autoklaven bei 40°/100 Atm. weitergeführt. Reinigung mit A-Kohle, Ausfällen mit Wasser, schmieriges, halbfestes Produkt. Der abgetrennte feste Anteil war mit XVI identisch, der ölige Anteil, der auch in Kältemischung nicht erstarrte, stellte die perhydrierte Säure dar.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,2) Ber. C 70,54 H 10,66
Gef. » 70,39 » 10,31

Auch Reduktion in alkalischer Lösung mit Raney-Nickel bei 200°/160 Atm. 5 Stunden führte nur zu einem Gemisch von XVI + XVII im Verhältnis 1:1.

Der *p-Bromphenacylester* wurde, wie oben auch, aus der Paradipran-7-säure dargestellt, aus verd. Methanol farblose Nadeln, Schmp. 69—70°.

$C_{18}H_{23}O_3Br$ (367,3) Ber. C 58,86 H 6,31
Gef. » 58,93 » 6,43

4. Synthese der 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure (XVI) (Sp.)

a) 1-Methyl-1-äthyl-cyclohexanon-3 (XIX)

18,3 g Magnesiumgrieß in 50 ccm Äther wurden mit 120 g Äthyljodid in 100 ccm Äther in die Grignardverbindung verwandelt (1-l-Dreihalskolben mit Rührwerk, Tropftrichter, Rückflußkühler, Thermometer). Dann wurde auf —10° gekühlt, 1,5 g im Hochvakuum getrocknetes Kupfer-(I)-chlorid zugegeben und unter kräftigem Rühren und guter Kühlung (unter —5°) innerhalb 1—2 Stunden 55 g in Äther gelöstes 1-Methyl-cyclohexen-1-on-3 zutropfen gelassen. Nach weiterem $1^1/_2$-stündigem Rühren wurde zur Zersetzung der am Boden niedergeschlagenen dunkelgrauen, festen Verbindung 150 ccm gesättigte Ammonchloridlösung unter fortdauerndem Rühren und Kühlen zugegeben. Darauf säuerte man mit verd. Salzsäure an, wobei der Niederschlag in Lösung ging. Die gelbe Ätherlösung wurde abgehoben, die Wasserphase wiederholt ausgeäthert, die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Sodalösung und Wasser gewaschen und getrocknet.

Bei Destillation über eine Vigreux-Kolonne erhielt man bei 15 Torr einen Vorlauf 61—80° (2,0 g), den Hauptlauf 80—91° (50,0 g = 71,5% d. Th.) und 7,2 g Rückstand. Der Hauptlauf zeigte, über eine Widmerspirale destilliert Sdp. 97—98°/22.

$C_9H_{16}O$ (140,22) Ber. C 77,00 H 11,50
Gef. » 76,89; 76,34 » 11,04; 11,35

d_4^{21} 0,9224; n_D^{21} 1,4594. Molrefr. Ber. M_D 41,57 Gef. 41,59

Semicarbazon. 0,5 g 1-Methyl-1-äthyl-cyclohexanon-3 gaben in 5 ccm Methanol + 2,5 ccm Wasser mit 0,4 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0,4 g Kaliumacetat sofort eine weiße Fällung, die 4-mal aus Methanol-Wasser umkristallisiert den Schmp. 181—181,5° zeigte.

$C_{10}H_{19}ON_3$ (197,28) Ber. C 60,88 H 9,71 N 21,30
Gef. » 61,10 » 9,62 » 21,67

Arbeitete man bei der Grignard-Synthese bei höherer Temperatur, so entstand mehr Vorlauf, z. B. bei schwacher Eiskühlung, wobei der Äther noch zum Sieden kam, 10,2 g, Sdp. 60—90°/33 und Hauptlauf nur 28 g, Sdp. 90—115°/33. Über einer Widmerspirale wurde der Kohlenwasserstoff (11,1 g = 20% d. Th.) rein erhalten, während nur 32,5% d. Th. an 1-Methyl-1-äthyl-cyclohexanon-3 entstanden. 1-Methyl-3-äthyl-cyclohexadien-1,3 (XXIII) Sdp. 65°/18 ergab folgende Analyse:

C_9H_{14} (122,20) Ber. C 88,45 H 11,55
Gef. » 88,06 » 11,67

b) 1-Methyl-1-äthyl-4-oxymethylen-cyclohexanon-3 (XX)

12 g fein gepulvertes Natrium unter 280 ccm Äther wurden langsam mit 25 g abs. Alkohol versetzt, bis alles umgesetzt war, dann unter guter Eiskühlung ein Gemisch von 34 g Methyläthyl-cyclohexanon und 58 g Isoamylformiat auf einmal zugegeben. Vorsicht, daß keine Natriumkügelchen mehr vorhanden sind, sonst und bei größeren Ansätzen nicht auf einmal zugeben! Nach 16-stündigem Stehen wird mit Eisbrocken zersetzt, die Ätherlösung abgetrennt, die alkalische Lösung noch 3-mal ausgeäthert. Nun wird die Lösung mit 34 g Eisessig angesäuert, 4-mal mit Äther extrahiert und die getrockneten Ätherauszüge bei 12 Torr destilliert. Es wurde ohne Vorlauf 32,7 g (= 80% d. Th.) an Oxymethylenverbindung Sdp. 111—115°/12 erhalten. Eine Fraktion vom Sdp. 127,5—128,5°/20 gab folgende Analyse:

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,23) Ber. C 71,39 H 9,59
Gef. » 71,35 » 9,35

Semicarbazon, aus Methanol-Wasser wiederholt umkristallisiert. Schmp. 126,5—127,5°.

$C_{11}H_{17}ON_3$ (207,29) Ber. C 63,74 H 8,27 N 20,27
Gef. » 63,57 » 8,20 » 20,13

c) Verätherung der Oxymethylengruppe mit Isobutylalkohol (XXI)

27,6 g Oxymethylenketon wurden mit 13,5 g Isobutanol und 0,05 g p-Toluolsulfosäure in 150—200 ccm Benzol am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr überging (2,2 ccm H_2O gef., 2,95 ccm ber.). Dann wurde mit Äther verdünnt, 3-mal mit 10-proc. Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und destilliert. Hauptlauf 23,6 g (64% d. Th.), Sdp. 131—135°/0,2. Farblose, geruchlose, etwas viskose Flüssigkeit.

$C_{14}H_{24}O_2$ (224,33) Ber. C 74,95 H 10,78
Gef. » 74,83 » 10,90

d) 1-Methyl-1-äthyl-4-formyl-cyclohexen-3 (XXII)

16 g Oxymethylenäther XXI in 25 ccm abs. Äther ließ man unter gutem Rühren langsam zu 2,4 g Lithium-alanat in 100 ccm abs. Äther tropfen, wobei mit Trockeneis-Aceton auf —50° bis —60° gekühlt wurde. Dann rührte man eine Stunde weiter, zersetzte überschüssiges Alanat durch Zugabe von 5,5 g Essigester bei —50°, rührte noch 1/4 Stunde und tropfte dann bei höherer Temperatur 47 ccm Wasser zu. Anschließend ließ man 47 ccm konz. Schwefelsäure unter 0° zulaufen. Man rührte dann noch 1 Stunde weiter und ließ die Temperatur auf —10° steigen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert, mit Sodalösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Fraktionierung ergab 1,5 g vom Sdp. 97—100°/13, 2,15 g vom Sdp. 100—106°/13, 1,4 g vom Sdp. 106 bis 109°/13 und 3,2 g Rückstand.

Die erhaltenen farblosen Flüssigkeiten gaben mit fuchsinschwefliger Säure und Fehling Aldehydreaktionen und hatte einen charakteristischen, etwas an Kümmel erinnernden Geruch. Die Substanz lieferte aber nicht die auf das gesuchte Formylderivat $C_{10}H_{16}O$ stimmenden Zahlen, sondern mehr solche, die auf $C_{10}H_{18}O$ stimmten, die Formel des zugehörigen Alkohols, es lag ein Gemisch vor. Ein Semicarbazon vom Schmp. 192° aus Methanol-Wasser kam in den Analysenwerten dem des Formylderivats nahe, doch war der Stickstoff zu niedrig.

$C_{11}H_{19}ON_3$ (209,30) Ber. C 63,12 H 9,15 N 20,08
Gef. » 62,81 » 8,98 » 19,11

Um die Nebenprodukte der Reaktion zu fassen und gleichzeitig der gesuchten 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure habhaft zu werden, wurde das gesamte Reaktionsprodukt mit Silberoxyd und Alkali oxydiert, die neutralen

Anteile der alkalischen Lösung durch Äther entzogen und fraktioniert. Die zweite Destillation lieferte 0,12 g vom Sdp. 99—101°/16 und 0,49 g vom Sdp. 102 bis 103°/16, die keine Aldehydreaktion mehr zeigten und einigermaßen auf den Alkohol stimmten.

$C_{10}H_{18}O$ (154,24)	Ber.	C 77,87	H 11,76
	Gef.	» 77,32	» 11,63

Die Fraktion enthält aber noch ein unbekanntes Keton, dessen Semicarbazon nur in geringer Menge erhalten und nicht ganz gereinigt werden konnte (Schmp. 158—162°). Das Filtrat vom Semicarbazon wurde angesäuert und mit Äther extrahiert; der Rückstand der Ätherlösung, der den Alkohol darstellen mußte, wurde durch $^1/_2$-stündiges Kochen mit 0,6 g Anthrachinon-β-carbonsäurechlorid und 2 ccm Pyridin in Benzol verestert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Cyclohexan, dann Aceton/Methanol/Wasser zeigte der Ester den Schmp. 141,5 bis 143,5°, der einigermaßen auf den zugrunde liegenden Alkohol $C_{10}H_{18}O$ stimmte.

$C_{25}H_{24}O_4$ (388,45)	Ber.	C 77,30	H 6,23
	Gef.	» 76,59	» 6,46

e) 8,9-Dihydro-paradipren-7-säure (XVI)

4,9 g des bei der Reaktion mit Lithiumalanat erhaltenen Gemisches wurden in 9 ccm Alkohol gelöst, mit 9 g Silberoxyd und 4,5 g Ätznatron in 45 ccm Wasser versetzt und 2 Tage geschüttelt. Dann wurde noch stärker alkalisch gemacht, neutrale Anteile ausgeäthert (vgl. d), mit Eisessig angesäuert und ausgeäthert. Der zunächst harzige Ätherrückstand ergab beim Umkristallisieren aus verd. Essigsäure 250 mg Methyl-äthyl-cyclohexen-carbonsäure, nach Sublimation i. V. bei 120—130°/1—2 farblose Platten vom Schmp. 100—100,5°. Der Mischschmp. mit der von Aldebert dargestellten Abbausäure XVI ergab keine Depression. Letztere zeigte nach Hochvakuum-Sublimation den Schmp. 99,5 bis 100,5°.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,23)	Ber.	C 71,39	H 9,58
	Gef.	» 71,27	» 9,52

p-Bromphenacylester. 41,3 mg der Carbonsäure wurden in 1 ccm Wasser mit 5-proc. Natronlauge gelöst bis zur Rotfärbung von Phenolphthalein, dann 2 ccm Methanol und 68,7 mg p-Bromphenacylbromid zugegeben, 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und mit Wasser gefällt. 2-mal aus Methanol/Wasser Schmp. 84—84,5°, Mischschmp. mit dem p-Bromphenacylester der Abbausäure (84,5 bis 85,5°) gab keine Depression.

$C_{18}H_{21}O_3Br$ (365,27)	Ber.	C 59,20	H 5,79
	Gef.	» 59,42	» 6,04

Für diese Arbeit standen uns durch Vermittlung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ERP-Mittel zur Verfügung, ebenso Mittel der Cassella Farbwerke Mainkur. Beiden Stellen danken wir bestens.

Fräulein Dr. E. Deimler und Fräulein Diplomchemiker Luther danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

Über Kohlenwasserstoffe, Halogenide und Ketone der Paradipren-Reihe. IV. Mitteilung[1])

Von *Rudolf Pummerer* und *Fritz Graser*

I. Kohlenwasserstoffe

1. Darstellung des Grundkohlenwasserstoffs Paradipren

Bald nach Auffindung des Dialdehyds $C_{10}H_{12}O_2$ aus Crotonaldehyd und Formaldehyd entstand naturgemäß der Wunsch, die Stammsubstanz $C_{10}H_{16}$ dieser Sauerstoffverbindung kennenzulernen. Versuche nach Wolff-Kishner und Clemmensen sowie der Weg über das Diol führten bei den ersten Tastversuchen aber noch zu keinem reinen Kohlenwasserstoff. Deswegen wurde als aussichtsvollster Weg der nach Wolff-Kishner eingehender in allen Varianten studiert: Über das Dihydrazon, das Disemicarbazon und schließlich das kombinierte zweistufige Verfahren, das zum Ziele führte.

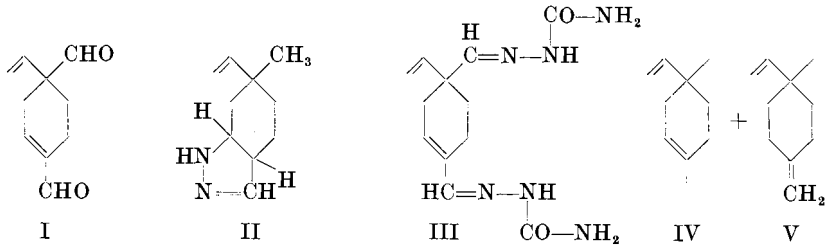
a) Das Verfahren mit Hydrazinhydrat. Dieses Verfahren wurde zuerst in seiner Ausführungsform nach G. Lock[2]) angewandt, bei der Paradipren-dial mit etwas überschüssigem Hydrazinhydrat ohne Lösungsmittel umgesetzt und mit Kaliumhydroxyd am absteigenden Kühler langsam auf 160—200° erhitzt wird, bis nach 3 Stunden nichts mehr überdestilliert. Die Rohausbeute war 28% d. Th. an Kohlenwasserstoff, dessen C-Wert 0,5% zu tief lag (Pirson).

Auch bei der Verwendung eines hochsiedenden Lösungsmittels wie Diäthylenglykol und bei der vorherigen Isolierung des Paradiprendial-dihydrazons, dessen Lösung im genannten Solvens man zu Kaliumhydroxyd bei 200° zutropfen ließ, war aber das Ergebnis nicht besser, die Rohausbeute an Kohlenwasserstoff 20—25% d. Th. Er zeigte aber noch Aldehydreaktion. Nach dem Durchschütteln mit einer Lösung von Ferrocyanwasserstoffsäure und einer solchen von 2,4-Dinitrophenylhydrazin verschwand diese wohl, trotzdem war der C-Wert um 0,7% zu tief. Der so dargestellte Kohlenwasserstoff ließ sich nicht weiter reinigen, wohl aber über ein Nitrosochlorid in ein Keton überführen (s. Kapitel II, S. 212).

Bemerkenswert ist bei der Hydrazinmethode das Entstehen eines stickstoffhaltigen Nebenprodukts, das sich mit Säure vom Kohlenwasserstoff abtrennen läßt und mit großer Wahrscheinlichkeit ein Pyrazolin der Formel II darstellt. Die α,β-ständige Doppelbindung

[1]) III. Mitt., Liebigs Ann. Chem. **583**, 191 (1953).
[2]) Angew. Chem. **57**, 79 (1945).

des Dialdehyds (I) hätte dann mit einem Hydrazonrest unter Anlagerung reagiert. Unser Pyrazolin gibt die für diese Körperklasse



I II III IV V

charakteristische gelbe Farbreaktion mit einem Fichtenspan, ebenso mit Silbernitratlösung ein weißes Silbersalz. Wenn, wie bei der Acetalbildung, die 10-ständige Aldehydgruppe reagieren würde, könnte sich die NH_2-Gruppe des Hydrazons an die Vinylgruppe anlagern, aber die derartige Entstehung eines Pyridazins ist wenig wahrscheinlich, da die Vinylgruppe nicht in Konjugation zur Aldehydgruppe in 10 steht.

b) Das Verfahren nach Wolff-Kishner über das Disemicarbazon. Das Disemicarbazon (III) wurde im offenen Kolben in Diäthylenglykol mit Ätzkali zersetzt und lieferte mit einer Ausbeute von 54,5% den gesuchten Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{13}$ (IV), der den Sdp. 159—160° und die richtigen Analysenzahlen zeigte. Die Molrefraktion lag aber um 0,25 zu hoch, was vermutlich auf eine Beimengung des Kohlenwasserstoffs mit semicyclischer Doppelbindung (V) zurückzuführen ist.

Bei der Wolff-Kishner-Reduktion von α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen ist nach den Ergebnissen von O. Jeger und Mitarbeitern[3]) mit einer mindestens teilweisen Verschiebung einer Ringdoppelbindung in die semicyclische Lage zu rechnen. Ein Beweis, daß auch bei uns so etwas vorliegt, ließ sich durch Anlagerung von Nitrosylchlorid und Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Nitrosochlorid erbringen, da das so erhältliche Oxim kein reines Ketoxim ist, sondern nach der Hydrolyse auch Aldehydreaktionen gibt (s. Kapitel II, S. 212). Der Anteil an Kohlenwasserstoff mit semicyclischer Doppelbindung scheint danach über 20% zu liegen.

c) Die stufenweise Reduktion des Paradipren-dial zu Paradipren. Der Versuch, die semicyclische Doppelbindung nach O. Wallach

[3]) G. Lardelli u. O. Jeger, Helv. chim. Acta **32**, 1817 (1949); R. Fischer, G. Lardelli, O. Jeger, Helv. chim. Acta **33**, 1335 (1950); **34**, 1577 (1951).

mittels alkoholischer Schwefelsäure wieder in den Ring zu verlagern, scheiterte. Daher wurde nun die Reduktion des Dialdehyds stufenweise durchgeführt. Hydrazinhydrat, nach Wolff-Kishner angewandt, läßt die mit der Aldehydgruppe 7 konjugierte Doppelbindung im Kern stehen, wie aus a) hervorgeht. Daher wurde zunächst das Monobutylacetal-10 des Paradipren-dials mit Hydrazinhydrat ins 7-Hydrazon verwandelt und nach Wolff-Kishner umgesetzt. Das so entstandene Butylacetal des Paradiprenal-10[4]) wurde nun hydrolytisch gespalten und die 10-ständige Aldehydgruppe ins Semicarbazon verwandelt. Als nun nochmals die Wolff-Kishner-Reaktion durchgeführt wurde, kamen wir zum reinen Paradipren, wie aus der Nitrosylchlorid-Reaktion sowie den niedrigeren Werten des Brechungsindex und der Molrefraktion hervorgeht. Die unter 4. gegebene Übersicht zeigt den Unterschied der physikalischen Daten des Kohlenwasserstoffs, der nach der Disemicarbazon-Methode und dem Stufenverfahren gewonnen wurde. Die Ausbeute beim Stufenverfahren ist begreiflicherweise kleiner als beim einstufigen Prozeß, nämlich nur 9% d. Th. bezogen auf den Dialdehyd. Es ist beachtlich, daß die Acetalgruppe im 7-Hydrazon des Butylacetals das Erhitzen mit Hydrazin und Kaliumhydroxyd nach G. Lock[5]) auf 180—210° während 5—6 Stunden überhaupt aushält.

2. 8,9-Dihydro-paradipren (VI)

a) Aus Paradipren. Zur Darstellung dieses Kohlenwasserstoffs wurde die leichter als das reine Paradipren zugängliche Mischung dieses Kohlenwasserstoffs mit dem, der die semicyclische Doppelbindung enthält (nach 1b dargestellt), verwendet. Mit Platindioxyd in Methanol ging die Hydrierung sofort mit gleicher Geschwindigkeit bis zum Paradipran durch. Erst durch Verwendung von Palladium-Kohle in Methanol ließ sich die partielle Hydrierung durchführen, da nach Aufnahme von 1,26 Molen Wasserstoff die Hydrierung wesentlich langsamer verlief und auch durch neuerliche Zugabe von Katalysator nicht beschleunigt werden konnte. Die 0,26 Mol zuviel Wasserstoff führen wir auf die Anwesenheit des isomeren Paradiprens mit der semicyclischen Doppelbindung zurück, von der man wie von der externe Vinylgruppe leichte Hydrierbarkeit annehmen kann. Wir sind also nun zu einer Mischung gekommen, die $^3/_4$ 8,9-Dihydro-paradipren neben $^1/_4$ Paradipran enthält. Diese Auffassung wird auch durch die Analyse und den Spd. (165—166°) bestätigt, der einige Grade sowohl über dem des Paradiprens wie dem des Paradiprans liegt. Diese Erscheinung wurde

[4]) Dieser Aldehyd und sein Semicarbazon sind bereits in der III. Mitteilung beschrieben.

[5]) A. a. O.

auch bei anderen 8,9-Dihydroderivaten beobachtet. Mit mehr Substanz und Anwendung der Drehbandkolonne dürfte die Trennung der beiden Kohlenwasserstoffe möglich sein.

Vorläufig haben wir uns darauf beschränkt, aus der Mischung das Nitrosochlorid, Keton und Hydrobromid des 8,9-Dihydroparadiprens rein darzustellen.

b) Aus 8,9-Dihydroparadipren-ol-(7). Während aus dem verhältnismäßig leicht zugänglichen Paradipren aus Dialdehyd-disemicarbazon nur ein 8,9-Dihydroparadipren entstand, das noch über 20% Paradipran enthielt, hat F. Aldebert schon in seiner Diplomarbeit den einfach ungesättigten Kohlenwasserstoff durch „Überhydrierung" des 8,9-Dihydro-paradipren-ol-7 gewonnen, eines Alkohols, der aus dem betreffenden 10-Aldehyd-7-ol nach Wolff-Kishner zugänglich ist. Die katalytische Hydrierung der mit der Kerndoppelbindung „konjugierten" Hydroxylgruppe, die auch hier in Allylstellung steht, gelingt mit Palladium-Kohle in Essigsäureäthylester (vgl. III. Mitteilung, Übergang von VIII in IX). Das 8,9-Dihydro-paradipren stellt eine angenehm und erfrischend riechende, leichtflüchtige und leichtbewegliche Substanz vom Sdp. 64—67 /17—18 bzw. Sdp. 165—166 /740 dar, siedet also einige Grade höher als Paradipren wie auch Paradipran.

3. Tetrahydro-paradipren-(Paradipran)

Der nach 1b) dargestellte Kohlenwasserstoff ($^1/_4$ semicyclische Doppelbindung) wurde mit Platindioxyd in Methanol perhydriert, das Paradipran zeigt den Sdp. 161—162°, und liefert die richtigen Analysenzahlen und etwa die berechnete Molrefraktion (M_D 46,11 statt ber. 46,18). Mit Baeyers Reagens tritt keine Reaktion ein. Der Geruch ist weniger scharf als der des Paradiprens.

Die physikalischen Daten der Kohlenwasserstoffe seien im folgenden nochmals zusammengestellt:

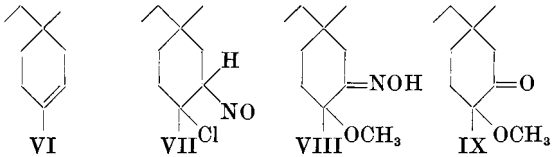
	Sdp.	Brech.-Index	Dichte	Molrefr. ber.	Molrefr. gef.
$C_{10}H_{16}$ nach 1a	152,5–154,5°/741				
$C_{10}H_{16}$ nach 1b	159–161°/738	$n_D^{18,8}$ 1,4678	$d_{18,8}$ 0,83251	45,25	45,50
$C_{10}H_{16}$ nach 1c ($^3/_4$ $C_{10}H_{18}$ + $^1/_4$ $C_{10}H_{20}$)	158–160°/740 165–166°/740	n_D^{24} 1,4620	d_{24} 0,82695	45,25	45,30
$C_{10}H_{18}$ rein	64–66°/17–18				
$C_{10}H_{20}$	161–162,5°/744	$n_D^{16,5}$ 1,4399	$d_{16,5}$ 0,80166	46,18	46,11

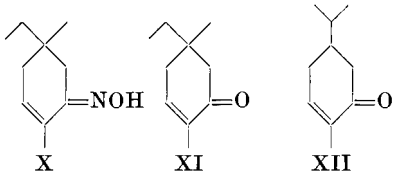
II. Nitrosochloride und Ketone

Gegenüber Nitrosylchlorid zeigen die ungesättigten Kohlenwasserstoffe in ihrem Verhalten große Ähnlichkeit mit den richtigen Terpenen, die Kerndoppelbindung in 1,2-Stellung ist bevorzugt, wie sich das — zum Unterschied von den Terpenen — auch gegenüber Halogenwasserstoffen erweist, wo zunächst nur 1 Molekül an die Kerndoppelbindung addiert wird (s. IV).

1. Aus 8,9-Dihydro-paradipren

Das mit Nitrosylchlorid gewonnene Nitrosochlorid enthält die beiden Substituenten sicher in 1,2-Stellung (VII). Wir studierten seine Überführbarkeit in ein Keton nach O. Wallach[6]) wie Goldschmidt und Zürrer[7]). Die Abspaltung von Halogenwasserstoff





wurde zunächst mit 5- und 10-proc. methylalkoholischem Kali versucht. Dabei trat aber ein kristallines Oxim auf, dessen Analyse den Eintritt einer —OCH_3-Gruppe an der Stelle des tertiären Chloratoms zeigte (VIII). Die Spaltung mit 10-proc. Schwefelsäure im Wasserdampfstrom ergab ein 1-Methoxy-6-keto-paradipran (IX), das stark, aber nicht besonders rein nach Kümmel roch und ein Dinitrophenylhydrazon lieferte.

Um zum Analogon des Carvotanacetons (XII) zu kommen, wurde die Abspaltung des Chlorwasserstoffs durch Kochen mit Pyridin durchgeführt. Nunmehr entstand das gewünschte ungesättigte, salbenartige Oxim (X), das bei der Wasserdampfdestillation in langen farblosen Nadeln übergeht. Die Spaltung mit Oxalsäure im Wasserdampfstrom ergab ein frisch nach Kümmel riechendes Keton (XI), dessen Dinitrophenylhydrazon rote Nadeln bildet. Mit

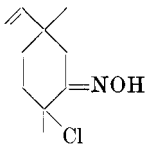
[6]) Liebigs Ann. Chem. **245**, 256, 268 (1888); **246**, 227 (1888).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2220 (1885).

fuchsin-schwefliger Säure gab das Keton keine Reaktion, ein Zeichen, daß die Nitrosogruppe nur in 6-Stellung, nicht aber teilweise in 7-Stellung stand. Der Ausgangskohlenwasserstoff enthält also keine Beimengung mit semicyclischer Doppelbindung im Gegensatz zu dem nach 1b) dargestellten doppelt ungesättigten Kohlenwasserstoff.

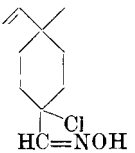
Dasselbe Keton (XI) läßt sich mit wesentlich besserer Ausbeute (37% d. Th.) aus 8,9-Dihydro-paradipren durch Oxydation mit Selendioxyd in siedendem Alkohol darstellen. E. Borgwardt und E. Schwenk[8]) haben eine derartige Reaktion von Methylengruppen, die in Nachbarstellung zu Kohlenstoffdoppelbindungen stehen, bereits beobachtet. In unserem Fall, beim 8,9-Dihydro-paradipren sind 2 solche Methylengruppen vorhanden, in 3- und in 6-Stellung. Die 3-Stellung ist durch das benachbarte quartäre C-Atom offenbar in ihrer Reaktionsfähigkeit behindert. Die 6-Stellung der Ketogruppe folgt aus der Nitrosylchloridreaktion und dem Permanganatabbau, der in Abschn. III beschrieben wird.

2. Aus Paradipren

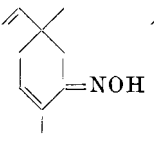
Auch Paradipren gibt mit Nitrosylchlorid nur ein Monoderivat, farblose Kristalle, die grün schmelzen. Das mit Hydrazin nach I., 1a) dargestellte Paradipren gab ein Nitrosochlorid vom Schmp. 111 bis 111,5°, während das aus dem Disemicarbazon nach I., 1b) gewonnene ein sehr tief und unscharf schmelzendes Nitrosochlorid (Gemisch von XIII und XIV) lieferte. Daraus läßt sich schon vermuten, daß in dem Fall ein Gemisch isomerer Kohlenwasserstoffe vorliegt. Daß tatsächlich bei diesem Präparat die NO-Gruppe auch zum Teil in 7-Stellung steht, soweit nämlich eine semicyclische Doppelbindung vorhanden war, geht nach der Abspaltung von Chlorwasserstoff und Hydrolyse zum „Keton" hervor, das Fehlingsche Lösung reduzierte und mit fuchsinschwefliger Säure eine kräftige Aldehydreaktion gab. Das „Keton" lieferte ein Dinitrophenylhydrazon, das von 174° bis 182° unscharf schmolz. Dieses Derivat muß sich zum erheblichen Teil von dem beigemengten Aldehyd XVIII des „Ketons" aus Paradipren I, 1b) ableiten, da der Kohlenwasserstoff



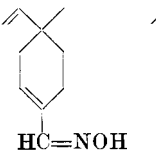
XIII



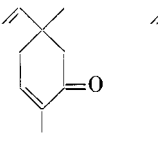
XIV



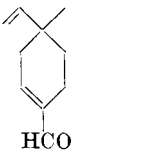
XV



XVI



XVII



XVIII

[8]) J. Amer. chem. Soc. **56**, 1185 (1934).

ohne semicyclische Beimengung über Nitrosochlorid XIII, Oxim XV und Keton XVII ein isomeres Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 118—119° lieferte. Das obige „Keton" zeigt nicht den frischen reinen Kümmelgeruch des 8,9-Dihydroparadiprenons-6, sondern einen etwas veränderten, mehr aldehyd-fruchtartigen Geruch. Der dem „Keton" beigemengte Aldehyd entspricht in der eigentlichen Terpenreihe dem Perilla-aldehyd.

Das reine Paradiprenon-6 gewinnt man entweder aus dem nach dem Stufenverfahren I, 1c) oder — etwas leichter — aus dem nach I, 1a) dargestellten Paradipren, das zwar als solches nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte, wohl aber in seinen Derivaten. Über das Nitrosechlorid, das Oxim wird das erfrischend nach Kümmel riechende ölige Paradiprenon-6 erhalten, das das Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 117—118° liefert und als Analogon des Carvons in der Paradipren-Reihe zu betrachten ist. Die Veränderung der Isopropylengruppe des letzteren in die *gem*-Vinyl-methylgruppe hat also keine wesentliche Geruchsveränderung hervorgerufen. Genügende Mengen zur genaueren Untersuchung haben wir noch nicht erhalten, da die Ausbeuten an dem kristallisierten Nitrosochlorid nur 9% d. Th. betragen.

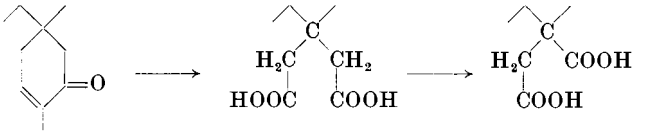
III. Oxydativer Abbau von 8,9-Dihydro-paradiprenon-6

Trotz der zwei Synthesen von Abwandlungsprodukten des Paradipren-dials, die in der III. Mitteilung beschrieben sind, schien es wünschenswert, das quartäre Kohlenstoffatom 4 des Paradipren-Systems in Form eines einfachen Abbauproduktes herauszuschälen, wozu das unter II, 1) beschriebene 8,9-Dihydro-paradiprenon-6 (XI) benützt wurde. Denn hier konnte gleichzeitig die 1,2-Stellung der Kerndoppelbindung und die 6-Stellung der Ketogruppe durch Oxydation mit Permanganat bewiesen werden.

Als Abbauprodukte des in Natronlauge suspendierten Ketons mit Kaliumpermanganat wurden Essigsäure, β-Methyl-β-äthyl-glutarsäure, deren Auftreten die 6-Stellung der Ketogruppe und 1,2-Stellung der Kohlenstoffdoppelbindung beweist, und α-Methyl-äthyl-bernsteinsäure nachgewiesen, die auch durch weitere Oxydation der Methyläthylglutarsäure entsteht. Denn bei verschärften Oxydationsbedingungen tritt nur Methyläthylbernsteinsäure neben Essigsäure auf. Brenztraubensäure war durch die Wardsche Reaktion[9]) nicht nachzuweisen, obwohl das rohe Säuregemisch die Jodoformreaktion gab. Die obigen Dicarbonsäuren

[9]) J. chem. Soc. [London] **1923**, II, 2210.

entsprechen der β-Isopropylglutarsäure und α-Isopropylbernsteinsäure, die bei der Oxydation des Carvotanacetons (XII) von W. Semmler gefaßt worden sind, und wurden von uns in Substanz wie als Mono-p-toluidide isoliert. Essigsäure wurde zu 21% d. Th. gefaßt, das rohe Gemisch der beiden Dicarbonsäuren zu 68% d. Th.

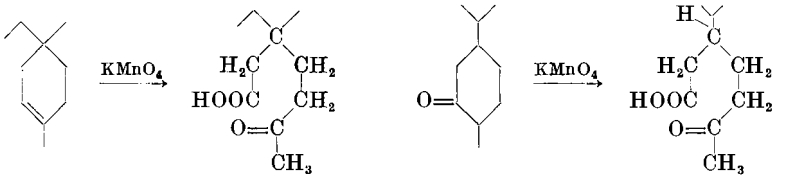


XI + CH_3COOH

Permanganatabbau von 8,9-Dihydroparadipren

Ein Abbauprodukt, das im Gegensatz zu den eben beschriebenen, noch alle 10 C-Atome des Paradiprens enthält, wurde schon 1947 von F. Aldebert auf folgendem Weg gewonnen*).

Der ungesättigte Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$ wurde der Permanganat-Oxydation unterworfen, um vielleicht die Ketocarbonsäure zu bekommen, die mit der β-Isopropyl-ω-acetyl-valeriansäure aus Tetrahydrocarvon identisch wäre. Letztere Verbindung stellt eine ranzig riechende Säure dar, deren Semicarbazon bei 153,5° schmilzt. Durch Oxydation des 8,9-Dihydroparadiprens mit Kaliumpermanganat entstehen verschiedene Produkte, z. T. auch eine nicht flüchtige, ranzig riechende Säure, die die Jodoformprobe und Legalprobe stark gibt, und ein Semicarbazon vom Schmp. 155° liefert. Trotz der nahen Übereinstimmung mit dem obigen Semicarbazon vom Schmp. 153,5° zeigte der Mischschmp. beider Präparate eine Depression von 20°. Daraus ging hervor, daß unser Ringsystem nicht mit dem der eigentlichen Terpene identisch war. Die Entstehung der beiden Methyl-keto-carbonsäuren ist wohl folgendermaßen zu formulieren:



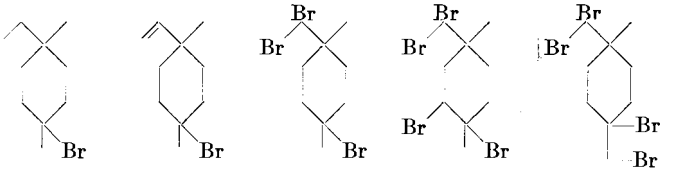
8,9-Dihydroparadipren — β-Methyl-β-äthyl-ω-acetyl-valeriansäure — Tetrahydrocarvon — β-Isopropyl-ω-acetyl-valeriansäure

*) Diplomarbeit, Erlangen, S. 18 u. 29.

[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2454 (1900).

IV. Halogenderivate der Kohlenwasserstoffe

Nach der Methode von O. Wallach[11]) in Eisessig mit Bromwasserstoff behandelt, lagert 8,9-Dihydro-paradipren zu 47% d. Th. ein Mol HBr an unter Bildung von 1-Brom-paradipran (XIX). Mit Brom entsteht das ölige 1,2-Dibrom-paradipran.



XIX XX XXI XXII XXIII

Das Paradipren, das wie Dipenten zwei Doppelbindungen enthält, unterscheidet sich von diesem in der HBr-Addition dadurch charakteristisch, daß unter gleichen Bedingungen wie oben kein Di-hydrobromid entsteht, sondern nur 1 Mol Bromwasserstoff angelagert wird zu 1,2-Dihydro-1-brom-paradipren (XX). Die Verbindung ist gegen Brom in Chloroform stark ungesättigt und liefert damit ein kristallisiertes Tribromid (XXI). Versuche, aus dem Monohydrobromid unter stärkeren Reaktionsbedingungen die Bildung eines Di-hydrobromids aus Paradipren zu erzwingen, wurden noch nicht angestellt.

Auch Chlorwasserstoff liefert in Eisessig nur ein Monohydrochlorid des Paradiprens, das noch stark ungesättigt ist.

Daß dem Hydrobromid des Paradiprens die angegebene Konstitution XX zukommt, nach der also wie beim 8,9-Dihydro-paradipren die Kerndoppelbindung und nicht die Vinylgruppe mit Bromwasserstoff reagiert hat, schließen wir aus der hohen Reaktionsfähigkeit des Broms in der Verbindung. Beim Schütteln mit 2-proc. Kalilauge wird das Brom durch Hydroxyl ersetzt, und man erhält einen Alkohol, dessen Geruch zwischen dem von Menthol und Eucalyptol liegt (s. V. Mitteilung). Eine direkte Wasseranlagerung an Paradipren zu diesem Alkohol analog O. Wallach[12]) ist nicht gelungen.

Ein Tetrabromid des Paradiprens wurde aus dem am leichtesten zugänglichen Kohlenwasserstoffgemisch, das zu $^1/_4$ semicyclische Doppelbindung enthält, gewonnen, indem man in Chloroformlösung Brom einwirken ließ. Wir konnten noch nicht entscheiden, ob der Verbindung Formel XXII oder XXIII zukommt.

[11]) Liebigs Ann. Chem. **238**, 85, 86 (1887); „Terpene u. Campher", S. 55 (1909).
[12]) Liebigs Ann. Chem. **360**, 82 (1908).

Vergleich von Derivaten des Dipentens und Paradiprens

Paradipren $C_{10}H_{16}$ Sdp. 158—160°/740 n_D^{24} 1,4620; d_{24}° 0,827 Molrefr. Ber. 45,25; Gef. 45,30 Nitrosochlorid Schmp. 113—114°	Dipenten $C_{10}H_{16}$ Sdp. 177—178°/760 n_D^{20} 1,47194; d_{20} 0,844 Molrefr. Gef. 45,20 103—104°
8,9-Dihydro-paradipren $C_{10}H_{18}$ Sdp. 64—66°/17—18 Nitrosochlorid 113—114°	8,9-Dihydrolimonen, Carvomenthen[13] Sdp. 174—175°/760 95—96° (rac)
Dibromid $C_{10}H_{18}Br_2$ 1,2-Dibrom-paradipran Sdp. 109,5—111°/0,6	Dibromid $C_{10}H_{18}Br_2$ 1,2-Dibrommenthan Sdp. 140°/22
Paradipran Sdp. 161—162,5°/744 $n_D^{16,5}$ 1,4399; $d_{16,5}$ 0,80166 Molrefr. Ber. 46,18, Gef. 46,11	p-Menthan[14]) Sdp. 168,5—169°/749 n_D^{22} 1,4394; d_{22} 0,7985 Gef. 46,15
1-Brom-paradipran Sdp. 72°/2,2	1-Brom-menthan[15]) Sdp. 92—98°/10
1,8,9-Tribrom-paradipran Schmp. 78—79°	1,8,9-Tribrom-menthan[16]) Schmp. 67°
1,2-Dihydro-paradiprenol-1 Sdp. 90—91°/13; Schmp. 39—40° Geruch mentholartig	β-Terpineol[17]) Sdp. 90°/10; Schmp. 32° nach Hyazinthen
Paradiprenon-6 Oxim Schmp. 65—66,5° Geruch frisch nach Kümmel	Carvon[17]) Sdp. 91°/5—6; Sdp. 230°/755 Oxim (rac) Schmp. 93° nach Kümmel
8,9-Dihydro-paradiprenon-6 Sdp. 92—95°/11 Oxim Schmp. 44—45° Geruch nach Kümmel	Carvotanaceton[17]) Sdp. 227,5°/707 Oxim 92—93° (rac) nach Kümmel
Paradiprensäure-7 Schmp. 97°	Perillasäure[17]) Schmp. 130°
8,9-Dihydro-paradiprensäure-7 Schmp. 99—100,5°	Phellandrasäure[17]) Schmp. 144—145°
Paradiprenal-10 Sdp. 90—92°/17 Semicarbazon Schmp. 177—178°	Aldehyd $C_{10}H_{14}O$ Sdp. 96°/11 Schmp. 209°
„Nor-paradipranol-3“ $C_9H_{17}OH$[18]) (Pulenol) Sdp. 187—189° Mentholgeruch[17])	Menthol Sdp. 216°/760 Mentholgeruch
1,2-Dihydro-1-brom-paradipren Sdp. 65—68°/1	8,9-Dihydro-8-brom-limonen[19]) Sdp. 106—109°/10

Beschreibung der Versuche

I. Die Kohlenwasserstoffe und Nitrosochloride

1. Paradipren nach Wolff-Kishner

55 g Hydrazinhydrat versetzt man in der Hitze unter Rückfluß tropfenweise mit 66 g Paradipren-dial, das in 30 ccm Diäthylenglykol gelöst ist. Nachher werden — Ölbad bis 190° — über eine kleine Kolonne gebildetes Wasser und Hydrazinhydrat abdestilliert. Zur Vervollständigung der Hydrazonbildung gibt man nochmals 10 g Hydrazinhydrat zu und erhitzt neuerdings $^1/_2$—1 Stunde. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Hydrazinhydrats und Abkühlen läßt man diese Hydrazonlösung zu 85 g festem Kaliumhydroxyd, das auf 200—220° erhitzt ist, binnen $^5/_4$ Stunden unter Rückfluß zutropfen und erhitzt noch 5 Stunden weiter.

Dann wird der Kohlenwasserstoff abdestilliert, ausgeäthert, mit verd. Schwefelsäure, dann mehrmals mit 50-proc. Schwefelsäure zur Abtrennung eines basischen Nebenproduktes ausgeschüttelt, zur Entfernung von Oxoverbindungen oder Oxyden mit einer schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin und mit Ferrocyanwasserstoffsäurelösung gewaschen, von etwa entstandenem Niederschlag abgesaugt, getrocknet und ohne Kolonne destilliert: Vorlauf 140—151°; 1,70 g. Hauptlauf 152—154°; 6,12 g. Nachlauf 145—132°; 3,62 g. Der Hauptlauf, über Kolonne mit Natrium destilliert, zeigte Sdp. 152—154°/741.

$C_{10}H_{16}$ (136,23)	Ber.	C 88,16	H 11,84
	Gef.	» 87,43; 87,43	» 12,09; 12,17

Nitrosochlorid. 10 g Kohlenwasserstoff werden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 12 ccm Äthylnitrit versetzt, mit Kältemischung abgekühlt und unter Schütteln 18 ccm konz. Salzsäure tropfenweise zugesetzt, dann einige Zeit stehen gelassen. 1,32 g farblose Kristalle, 9% d. Th., nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser Nadeln vom Schmp. 111—111,5°.

$C_{10}H_{16}ONCl$ (201,69)	Ber.	C 59,55	H 8,00
	Gef.	» 59,36	» 7,83

Pyrazolin. Aus dem von der Reaktionsmischung abdestillierten Kohlenwasserstoff, besonders den höchstsiedenden Anteilen und aus dem Rückstand nach Wasserdampfdestillation kann man mit Schwefelsäure einen basischen Bestandteil aufnehmen, der sich durch Lauge dann als gelbes Öl abscheiden läßt und ungefähr $^1/_3$ der Menge des gewonnenen Kohlenwasserstoffs ausmacht. Das stickstoffhaltige Öl zeigt bei der 2. Destillation des farblosen Hauptlaufs den Sdp. 142—143°/20, n_D 1,5163.

$C_{10}H_{16}N_2$ (164,25)	Ber.	C 73,20	H 9,82	N 17,05
	Gef.	» 72,50	» 9,95	» 17,60

---

[13]) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **381**, 58 (1911).

[14]) N. D. Zelinsky u. R. J. Lewina, Liebigs Ann. Chem. **476**, 62 (1929).

[16]) O. Wallach u. Rahn, Liebigs Ann. Chem. **324**, 82 (1902).

[15]) I. Kondakow u. E. Lutschinin, J. prakt. Chem. (2) **60**, 276.

[17]) E. Gildemeister u. Fr. Hoffmann, Die ätherischen Öle, 1928. Es ist uns noch nicht gelungen, in Paradipran eine Hydroxylgruppe in Mentholstellung (3) einzuführen. Pulenol hat statt unserer Äthyl- eine Methylgruppe, so daß man für das Paradipranol-3 auch Mentholgeruch erwarten kann, wie ja auch der Kümmelgeruch der 6-Oxoverbindungen unserer Reihe mit denen der entsprechenden Terpenketone übereinstimmt.

[18]) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **329**, 87 (1903).

[19]) O. Wallach u. Kremers, Liebigs Ann. Chem. **270**, 189 (1892); R. F. Bacon, Chem. Zbl. **1909**, II, 1448.

Wie es von dieser Körperklasse beschrieben ist, färbt sich das Öl nach einiger Zeit stark gelb, gibt mit Silbernitratlösung verrieben ein weißes Silbersalz, das am Licht dunkelbraun wird. Verdünnte Lösungen der Pyrazolinsalze färben einen Fichtenspan intensiv gelb, so daß mit großer Wahrscheinlichkeit ein Pyrazolinderivat vorliegt.

2. *Paradipren über das Di-semicarbazon*

60 g des gut getrockneten Disemicarbazons werden in einem 2-l-Kolben mit 200 ccm trockenem Diäthylenglykol und 90 g Ätznatron unter Rückfluß in einem Ölbad erhitzt. Bei 160° (Bad) beginnt vorübergehend starkes Schäumen, nach 6-stündigem Erhitzen auf 190—225° wird abdestilliert. Der übergehende Kohlenwasserstoff wird in Äther aufgenommen, auch die wäßrige Phase ausgeäthert, mit verd. Schwefelsäure und Bicarbonatlösung gewaschen. Rohausbeute 16 g, 54,5% d. Th. Nach 3-maliger Destillation über Natrium mit Kolonne Sdp. 159—161°/738.

$C_{10}H_{16}$ (136,23) Ber. C 88,16 H 11,84
Gef. » 88,15; 88,21 » 11,75; 12,11

$n_D^{18,8}$ 1,4678; $d_{18,8}$ 0,83251. Molrefr. $C_{10}H_{16}$ (2 F)
Ber. 45,25 Gef. 45,477; 45,527

Die im Mittel um 0,25 zu hohe Molrefraktion ließ den Verdacht einer teilweisen Umwandlung der Kerndoppelbildung in eine semicyclische auftauchen, der sich dann bei der Hydrierung und der Umwandlung des Nitrosochlorids in ein „Keton", das aldehydhaltig war, bestätigte.

Nitrosochlorid. Wie oben wurden 8,3 g Kohlenwasserstoff, 10 ccm Eisessig, 12 ccm Äthylnitrit und 15 ccm konz. Salzsäure in der Kältemischung umgesetzt, nach einigem Stehen die abgeschiedenen Kristalle (2,25 g, 18,4% d. Th.) abfiltriert. Der sehr wechselnde Schmelzpunkt ist auch von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig und kann bei 63—66°, 66—71° oder 73—76° liegen. Die Unschärfe deutet wie die obigen anderen Beobachtungen auf ein Gemisch isomerer Verbindungen, da das nach Verfahren 1 bzw. 3 gewonnene Nitrosochlorid bei 111 bzw. 113—114° schmilzt.

$C_{10}H_{16}ONCl$ (201,69) Ber. C 59,55 H 8,00 N 6,95
Gef. » 59,27 » 7,84 » 6,89

Allerdings könnte bei solcher Absättigung der Kerndoppelbindung auch ein Gemisch von *cis-trans*-Isomeren oder von Diastereomeren (die C-Atome 1 und 4 sind dann asymmetrisch) eine Unschärfe des Schmelzpunkts hervorrufen.

3. *Die stufenweise Darstellung von reinem Paradipren*

Paradiprenal-10. 100 g Paradiprendial-monobutylacetal wurden analog dem Monomethylacetal (III. Mitt. S. 199) mit Hydrazinhydrat reduziert. Rohausbeute 68 g = 72% d. Th. Zur Analyse wird noch 2-mal über eine Kolonne destilliert und ein ganz schwach gelbstichiges Öl vom Sdp. 108—111°/0,2 erhalten.

$C_{18}H_{32}O_2$ (280,44) Ber. C 77,09 H 11,50
Gef. » 77,11 » 11,72

Die Spaltung zum Paradiprenal wurde analog zur III. Mitt. S. 199 durchgeführt und gleich das Semicarbazon vom Schmp. 177—178° dargestellt.

14,6 g trockenes Semicarbazon werden mit 150 ccm trockenem Diäthylenglykol und 20 g Ätznatron versetzt und 6—7 Stunden unter Rückfluß auf 180 bis 210° erhitzt. Anfangs bei 140° starkes Schäumen, das bald nachläßt. Schließlich wird der Kohlenwasserstoff abdestilliert, das Destillat ausgeäthert, mit wenig verd. Schwefelsäure, dann mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen.

Trocknen und Destillation des Ätherrückstandes über Natrium, Sdp. 158 bis 160°/740. Ausbeute 5 g, 53% d. Th. Nach wiederholter Rektifikation wird analysiert.

$C_{10}H_{16}$ (136,23)	Ber.	C 88,16	H 11,84
	Gef.	» 88,30	» 12,10

d_{24} 0,82695; n_D^{24} 1,4620. Molrefr. $C_{10}H_{16}$ (2 *F*) Ber. 45,25 Gef. 45,30

Die wasserklare Flüssigkeit hat einen scharfen Terpengeruch.

Nitrosochlorid. 2,8 g Kohlenwasserstoff, in 3 ccm Eisessig gelöst, werden mit 3,5 ccm Äthylnitrit und danach unter Eiskühlung und Schütteln langsam mit 5,4 ccm kalter konz. Salzsäure versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich das Nitrosochlorid ab (1,6 g, 38,5% d. Th.), nach Umkristallisieren aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 113—114°, die grün schmelzen.

$C_{10}H_{16}ONCl$ (201,69)	Ber.	C 59,55	H 8,00	N 6,95
	Gef.	» 59,30	» 7,92	» 6,85

4. 8,9-Dihydro-paradipren

a) *Aus Paradipren.* 27,1 g Paradipren, dargestellt nach 2. werden in 90 ccm mit Natrium gereinigtem Methanol mit 1,5 g Pd-Tierkohle hydriert. Für eine Doppelbindung berechnen sich 4,97 l Wasserstoff. Es werden aber mit gleichbleibend großer Geschwindigkeit in kurzer Zeit 6,3 l, das sind 1,26 Mol aufgenommen — wegen Beimengung des Isomeren mit semicyclischer Doppelbindung. Erst jetzt sinkt die Hydriergeschwindigkeit sehr rasch auf $^1/_{10}$ ab, worauf die Reaktion abgebrochen wird. Nach Abfiltrieren, Eingießen in Wasser, Ausäthern, Trocknen und Destillieren des Ätherrückstands über Natrium Rohausbeute an Kohlenwasserstoff 25 g, 91% d. Th. Nochmalige Rektifikation über eine Kolonne ergibt Sdp. 165—166°/740. Der etwas höhere H- und niedrigere C-Gehalt deuten wie die erhöhte H_2-aufnahme auf die Beimengung von gesättigtem Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{20}$.

$C_{10}H_{18}$ (138,24)	Ber.	C 86,87	H 13,13
	Gef.	» 86,56; 86,41	» 13,56; 13,37

Nitrosochlorid. 8 g Kohlenwasserstoff, in 10 ccm Eisessig und 12 ccm Äthylnitrit gelöst, wurden in Kältemischung portionsweise mit 15 ccm kalter konz. Salzsäure unter Schütteln versetzt. Nach einigem Stehen wird die Fällung abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. 3,25 g, 27% d. Th. bez. auf unser Präparat. Nadeln vom Schmp. 114°, auch nach Umkristallisieren aus Methanol.

$C_{10}H_{18}ONCl$ (203,71)	Ber.	C 58,96	H 8,91	N 6,88
	Gef.	» 58,70	» 8,67	» 6,97

b) Aus 8,9-Dihydro-paradipren-7-ol-10-al (Aldebert)

8,9-Dihydro-paradipren-7-ol-10-al. Das entsprechende Acetal (III. Mitt. Formel VIII) wurde in der üblichen Weise gespalten, wobei 20 g Acetal-alkohol 11,6 g des Aldehydalkohols lieferten (74% d. Th.). Sdp. 110—112°/0,1.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2)	Ber.	C 74,34	H 9,58
	Gef.	» 74,05	» 9,43

8,9-Dihydro-paradipren-7-ol. 20 g des Aldehydalkohols wurden der Wolff-Kishner-Reduktion mit Hydrazin und Natronlauge unterworfen. Bei der Fraktionierung ging der Hauptlauf von 10,2 g (56% d. Th.) mit dem Sdp. 117—119°/12 über.

$C_{10}H_{18}O$ (154,2)	Ber.	C 77,86	H 11,76
	Gef.	» 77,60	» 11,89

Der vorstehende Alkohol mit der „konjugierten" Hydroxylgruppe in Allylstellung (10,2 g) wurde mit Pd-Tierkohle in Essigester hydriert; statt 1700 ccm H_2

wurden nur 1200 rasch aufgenommen, worauf zur Schonung der Kerndoppelbindung die Reaktion abgebrochen wurde. Der Hauptlauf von 3,8 g (42% d. Th.) ging mit Sdp. 64—66°/17—18 über, mußte aber wegen eines geringen Gehaltes an Eisessig nochmals über Soda destilliert werden. Der Geruch des 8,9-Dihydro-paradiprens war jetzt angenehm erfrischend.

$C_{10}H_{18}$ (138,24)	Ber.	C 86,87	H 13,13
	Gef.	» 86,84; 87,13	» 12,99; 13,03

Nitrosochlorid. Zu 1 g Substanz + 1 g Eisessig + 1 g Äthylnitrit wurden im Reagensglas (Kältemischung) einige Tropfen konz. Salzsäure gegeben. Es fiel ein schmutzig blauer voluminöser Niederschlag aus. Die Reaktionsmischung wurde mit Petroläther verdünnt, abgesaugt und mehrmals mit Petroläther nachgewaschen, wobei der Niederschlag weiß wurde (Nädelchen) und den Schmp. 103° zeigte. Hier besteht noch eine Differenz von 8° gegen das von Graser erhaltene Nitrosochlorid vom Schmp. 114°.

5. Paradipran

20,2 g Paradipren (aus Disemicarbazon dargestellt) werden in 120 ccm Methanol mit 100 mg PtO_2 hydriert. Statt der für 2 Doppelbindungen berechneten 7,4 l werden 7,11 l H_2 in 2 Stunden aufgenommen. Ausbeute 15,7 g, 75% d. Th., die nochmals in Eisessig mit Platindioxyd nachhydriert werden. Soda-Permanganat reagiert dann nicht mehr. Brom in Chloroform wird noch schwach entfärbt, Tetranitromethan gibt schwache Gelbfärbung. Sdp. 159—161°/730.

$C_{10}H_{20}$ (140,26)	Ber.	C 85,63	H 14,37
	Gef.	» 85,72; 85,64	» 14,41; 14,41

$n_D^{16,5}$ 1,4399; $d_{16,5}$ 0,80166; Molrefr. Ber. 46,18; Gef. 46,11.

II. Ketone der Paradipren-Reihe

1. 1-Methoxy-paradipranon-6

5,15 g Nitrosochlorid des 8,9-Dihydro-paradiprens werden in 200 ccm 10-proc. methylalkoholischem Kali $2^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht, sehr rasche, reichliche Abscheidung von Kaliumchlorid. Eingießen in Wasser, Ausäthern, Waschen mit verd. Schwefelsäure, Trocknen, Abdestillieren des Äthers. Der ölige Rückstand erstarrt im Vakuum-Exsikkator zu farbloser Kristallmasse des Oxims, die abgesaugt und mit tiefsiedendem Petroläther gewaschen wird. Ausbeute 1,15 g, 23% d. Th. Reinigung durch Verreiben mit tiefsiedendem Petroläther und Abpressen. Schmp. 56,5—58°, nach Sintern ab 55°.

$C_{11}H_{21}O_2N$ (199,29)	Ber.	C 66,29	H 10,62	N 7,03
	Gef.	» 66,13	» 10,34	» 6,95

1,05 g des Oxims werden mit 10-proc. Schwefelsäure im Wasserdampfstrom gespalten, das Destillat riecht stark, aber nicht besonders rein nach Kümmel. Nach Ausäthern und Destillation über kleine Kolonne 0,32 g, 33% d. Th., Sdp. 95 bis 99°/12. Die Analysenwerte liegen zu tief.

$C_{11}H_{20}O_2$ (184,27)	Ber.	C 71,69	H 10,94
	Gef.	» 70,75	» 10,21

2,4-Dinitrophenylhydrazon. 300 mg Keton in 10 ccm Methanol, dazu 10 ccm einer Lösung von 0,4 g Dinitrophenylhydrazin in 10 ccm Methanol, 3 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure gegeben, über Nacht stehen gelassen. 450 mg, 75% d. Th. an Dinitrophenylhydrazon, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 119—123° darstellt.

$C_{17}H_{24}O_5N_4$ (364,39)	Ber.	C 56,03	H 6,64	N 15,38
	Gef.	» 56,16	» 6,60	» 15,56

2. 8,9-Dihydro-paradiprenon-6 (XI)

a) *Aus dem Nitrosochlorid.* 3,1 g Nitrosochlorid (S. 219) werden in 90 ccm Benzol mit 45 ccm Pyridin $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht, dann gießt man in Wasser, wäscht mit verd. Schwefelsäure, Bicarbonat und Wasser und destilliert nach Trocknung das Benzol ab. Der ölige Rückstand verwandelt sich nach 48 Stunden Stehen im Hochvakuum in eine salbenähnliche Masse. Rohausbeute an Oxim 2,3 g, 90% d. Th., Reinigung durch Wasserdampfdestillation. Aus Alkohol lange, farblose Prismen vom Schmp. 44—45°.

$C_{10}H_{17}ON$ (167,24)	Ber.	C 71,81	H 10,25	N 8,38
	Gef.	» 71,89	» 10,24	» 8,15

Die Spaltung zum Keton wurde mit Oxalsäure im Wasserdampfstrom durchgeführt, wobei aber ein Teil des Oxims unverändert überging, daher wird besser Schwefelsäure zur Spaltung benutzt. Aus dem Wasserdampfdestillat zeigte der 1. Lauf Sdp. 94—98°/12, der 2. Lauf 110—126° (Oxim) mit einer Ausbeute von 27,5 bzw. 31,5% d. Th. Der 1. Lauf hat frischen starken Kümmelgeruch und gibt keine Reaktion mit fuchsin-schwefliger Säure.

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber.	C 78,89	H 10,59
	Gef.	» 78,53	» 10,51

2,4-Dinitrophenylhydrazon. 0,4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in 2 ccm konz. Schwefelsäure und 3 ccm Wasser gelöst, dazu 10 ccm Äthanol gegeben und 230 mg Keton, gelöst in 8 ccm Äthanol, in 8 ccm der Reagenslösung eingetragen. 200 mg, 40% d. Th., rote Nadeln, aus Äthanol Schmp. 113—114,5°.

$C_{16}H_{20}O_4N_4$ (332,35)	Ber.	C 57,82	H 6,07	N 16,86
	Gef.	» 57,91	» 5,82	» 16,62

b) *Aus dem Kohlenwasserstoff durch Oxydation mit Selendioxyd.* Zu 21,9 g 8,9-Dihydro-paradipren (S. 219) in 30 ccm Äthanol werden 17,5 g Selendioxyd, in 100 ccm Äthanol gelöst, gegeben und 2 Stunden auf 80° erwärmt, dann weiter $4^1/_2$ Stunden unter Rückfluß und öfterem Umschütteln gekocht. Man gießt in Wasser, äthert 3-mal aus und destilliert den Ätherrückstand mit Wasserdampf, bis gegen Ende der Destillation ein scharf nach Meerrettich riechendes Öl übergeht, das verworfen wird. Ausbeute an Keton, das mit Äther isoliert wird, 9,0 g, 37% d. Th., nach Fraktionierung über Kolonne Sdp. 92—95°/11. Permanganat wird stark entfärbt, Tetranitromethan wird gelb. Keine Aldehydreaktion.

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber.	C 78,89	H 10,59
	Gef.	» 79,23; 78,74	» 10,57; 10,38

Das Dinitrophenylhydrazon wurde ebenso wie oben dargestellt. Aus 300 mg wurden 400 mg, 61% d. Th. an roten Nadeln (aus Äthanol) erhalten, die bei 108 bis 110° schmolzen, also 4° tiefer als das unter 2a) beschriebene Präparat; die Mischprobe schmolz bei 109—111°, gab also keine Depression. Alle Proben sintern 1—2° vorher.

$C_{16}H_{20}O_4N_4$ (332,35)	Ber.	C 57,82	H 6,07	N 16,86
	Gef.	» 57,91	» 5,94	» 17,08

3. Paradiprenon-6 (XVII)

Das doppelt ungesättigte Ketonoxim wurde aus den 3 Präparaten von Paradipren über Nitrosochlorid und Oxim dargestellt.

Beim Präparat a) wurden aus 1,55 g Nitrosochlorid 400 mg, 31,5% d. Th. farblose Kristalle vom Schmp. 64—67° des Paradiprenon-6-oxims erhalten (Analyse a). Das aus dem reinsten nach c) erhaltenen Paradipren gewonnene Nitrosochlorid (1,15 g) lieferte an wasserdampfdestilliertem Oxim 400 mg, 42,5% d. Th. vom Schmp. 65—66,5°.

$C_{10}H_{15}ON$ (165,23)	Ber.	C 72,69	H 9,15	N 8,48
	Gef.	» 72,59 (a); 72,78 (c)	» 9,31 (a); 9,16 (c)	» 8,50 (c)

0,4 g Oxim werden mit 2-proc. Schwefelsäure im Wasserdampfstrom gespalten, wobei das erfrischend nach Kümmel riechende Paradiprenon-6 übergeht. Es gibt keine Aldehydreaktion mit fuchsin-schwefliger Säure (c nur sehr geringe Violettfärbung).

Die aus a) wie c) erhaltenen geringen Mengen des Ketons wurden wie unter 2a) beschrieben ins Dinitrophenylhydrazon verwandelt, das bei 117—118° (a) bzw. bei 118—119° (c) schmolz (rote Nadeln).

$C_{16}H_{18}O_4N_4$ (330,34)	Ber. C 58,17	H 5,49	N 16,96
	Gef. » 58,57 (a); 58,30 (c)	» 5,81 (a), 5,83 (c)	» 16,79 (c)

Bei dem über das Disemicarbazon gewonnenen Paradipren verlief die Umwandlung des Nitrosochlorids und Oxims etwas anders. 2,5 g Roh-nitrosochlorid ergaben 1,65 g, 80% d. Th. an rohem, festem Oxim, das durch Verreiben mit tiefsiedendem Petroläther und Abpressen zwischen gehärteten Filtern gereinigt wurde. Schmp. 63—65,5° wie bei den anderen Präparaten, Sintern ab 62°, tiefer als bei den anderen trotz gleicher Analysenergebnisse.

$C_{10}H_{15}ON$ (165,23)	Ber. C 72,69	H 9,15	N 8,48
	Gef. » 72,75	» 9,05	» 8,58

0,7 g des gereinigten Oxims wurden im Wasserdampfstrom mit 2 g Oxalsäure gespalten, wie üblich aufgearbeitet und unter Stickstoff destilliert. Sdp. 88—93°/11, farbloses Öl, das nicht so ausgesprochen nach Kümmel, sondern etwas aldehydfruchtartig riecht. Die Reaktion mit fuchsin-schwefliger Säure ist positiv, was als Beweis für eine aldehydische Verunreinigung dient, die aus dem nach Verfahren b) beigemengten isomeren Paradipren mit semicyclischer Doppelbindung über das Nitrosochlorid entstanden sein muß. Die Analyse gab einen um 1% zu tiefen C-Wert, möglicherweise durch Autoxydation des Aldehyds.

$C_{10}H_{14}O$ (150,21)	Ber. C 79,95	H 9,39	
	Gef. » 78,95; 78,83	» 9,43; 9,37	

Dinitrophenylhydrazon. Die Darstellung erfolgte wie sonst, aber man erhielt aus Äthanol rote Kristalle, die viel höher schmolzen, bei 181—182°, nach Sintern ab 174°, jedoch dieselben Analysenwerte gaben.

$C_{16}H_{18}O_4N_4$ (330,34)	Ber. C 58,17	H 5,49	N 16,96
	Gef. » 58,10	» 5,42	» 16,90

III. Oxydativer Abbau des Dihydro-paradiprenons

Zum Nachweis des quartären Kohlenstoffatoms wird das nach II, 2b) mit Selendioxyd dargestellte 8,9-Dihydro-paradiprenon-6 verwendet.

6 g Keton werden durch starkes Rühren in 100 ccm 2,4-proc. Natronlauge suspendiert, dann unter Eiskühlung 5-proc. Permanganatlösung in solchem Tempo zugetropft, daß die Temperatur unter +5° bleibt. Nach etwa 2 Stunden sind 400 ccm Oxydationslösung entspr. 4,8 At. Sauerstoff zugegeben und die violette Farbe bleibt einige Zeit bestehen. Man läßt über Nacht im Eisschrank, trennt den Braunstein ab und engt i. V. stark ein, säuert mit Schwefelsäure an, wobei starker Geruch nach Essigsäure auftritt, die man mit Wasserdampf übertreibt (100 ccm Destillat). Das Destillat wird neutralisiert und i. V., zuletzt im Exsikkator eingedampft, wobei 1,2 g Natriumacetat, 21% d. Th., isoliert werden. Der p-Bromphenacylester schmolz nach Sintern ab 81° bei 83—83,5°, die Mischprobe bei 84—84,5°.

$C_{10}H_9O_3Er$ (257,09)	Ber. C 46,72	H 3,53	
	Gef. » 46,68	» 3,85	

Den Destillationsrückstand der Essigsäure äthert man öfter aus, wäscht die Ätherlösung 2-mal mit wenig Wasser, trocknet und erhält beim Eindunsten im Hochvakuumexsikkator 4,7 g ölige Rohsäure, 68% d. Th. Sie gibt eine positive Jodoformprobe, aber keine Brenztraubensäurereaktion nach Ward. Die Rohsäuren zeigten keine Kristallisationsneigung und wurden daher über die Methyl-

ester und anschließend über die Kaliumsalze gereinigt, daraus in Freiheit gesetzt und im Hochvakuumexsikkator zur Kristallisation aufgestellt: salbenartige Masse, aus der durch Abpressen auf Ton 320 mg der kristallinen β-Methyl-β-äthyl-glutarsäure, 4,7% d. Th., erhalten wurden. Schmp. 81—83°, Mischprobe mit authentischem, nach A. J. Vogel[20]) dargestelltem Präparat 81—83°.

$C_8H_{14}O_4$ (174,19)	Ber.	C 55,16	H 8,10
	Gef.	» 55,21	» 7,98

Zur weiteren Identifikation wurde über das mit Essigsäureanhydrid dargestellte Methyl-äthylglutarsäureanhydrid das Mono-p-toluidid durch einstündiges Kochen des rohen Anhydrids aus 200 mg Säure mit 300 mg p-Toluidin in 3 ccm Benzol dargestellt. Das saure Monotoluidid wurde mit Sodalösung von Toluidin getrennt, dann mit Säure gefällt. Rohprodukt 280 mg, 93% d. Th. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Benzol Prismen vom Schmp. 111,5—113,5°. Ein authentisches Präparat aus synthetischer β-Methyl-β-äthylglutarsäure schmolz bei 115,5 bis 117°, die Mischprobe bei 112—115,5°.

$C_{15}H_{21}O_3N$ (263,33)	Ber.	C 68,41	H 8,04	N 5,32
	Gef.	» 68,27	» 8,10	» 5,32

Aus der Tonplatte wurden 700 mg einer öligen Säure extrahiert, wovon 650 mg in analoger Weise wie oben ins p-Toluidid verwandelt wurden, das bei 144,5 bis 145,5° schmolz. Authentisches Toluidid der α-Methyl-α-äthylbernsteinsäure schmilzt bei 149—150°, die Mischprobe schmolz bei 146—148°.

2. Ansatz. 4,17 g Keton wurden in 50 ccm 3,4-proc. Natronlauge suspendiert und mit 7—8 Atomen aktiven Sauerstoffs unter +10° oxydiert, über Nacht bei R.T. stehen gelassen und zum Schluß 1 Stunde auf 75° erwärmt. Die Aufarbeitung geschah wie beschrieben; es wurden 11% d. Th. an Essigsäure in Form des Silbersalzes (0,52 g) isoliert. Die Ausbeute an öliger Säure war nach Reinigung 1,2 g, 27,5% d. Th. Über das Anhydrid wurde aus 1,05 g öliger Abbausäure 1 g Rohausbeute, 61% d. Th. an α-Methyl-α-äthylbernsteinsäuretoluidid erhalten, Blättchen vom Schmp. 150—151°, Mischprobe 151—152°. Methyl-äthyl-glutarsäure wurde diesmal nicht gefaßt.

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)	Ber.	C 67,45	H 7,68	N 5,62
	Gef.	» 67,23	» 7,85	» 5,81

In der Literatur ist der Schmp. dieses Toluidids bei 162° angegeben[21]), der von uns nie erreicht wurde[22]). Die Synthese der Säure wurde nach Higson und Thorpe durchgeführt[23]).

Abbau des 8,9-Dihydro-paradiprens mit Kaliumpermangant (Aldebert*)

5 g Substanz wurden in 150 ccm Wasser unter Kühlung auf 0° durch Rühren kräftig emulgiert. In diese Emulsion ließ man eine Lösung von 7 g $KMnO_4$ in 250 ccm Wasser zutropfen, dann 2 Tage stehen; schließlich wurde der Rest an violetter Färbung mittels Hydroperoxyd weggenommen, dann Wasserdampf eingeleitet, wobei ein Teil des Kohlenwasserstoffs unverändert überging. Schwerer flüchtig war ein neutrales gelbliches Öl, das ein Semicarbazon vom Schmp. 191° lieferte und seiner Natur nach noch ungeklärt ist. Jodoform- und Legalprobe des Öls negativ, Fehling zweifelhaft.

$C_{11}H_{21}O_2N_3$ (227,3)	Ber.	C 58,12	H 9,3	N 18,49
	Gef.	» 58,3	» 9,38	» 17,80

[20]) J. chem. Soc. [London] **1934**, II, 1759.

[21]) K. Auwers, R. Fritzweiler, Liebigs Ann. Chem. **298**, 176 (1897).

[22]) Unser synthetisches Toluidid schmolz bei 151—152°.

[23]) J. chem. Soc. [London] **1906**, 1467. Vgl. auch R. L. Barker u. G. R. Clemo, J. chem. Soc. [London], **1940**, 1277.

*) Diplomarbeit, Erlangen 1949, S. 25.

Aus der ausgedampften, mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung wurde durch Dauerextraktion mit Äther eine Methylketocarbonsäure isoliert, die starke Jodoform- und Legalprobe gab und deren Semicarbazon bei 155° schmolz.

$C_{11}H_{21}O_3N_3$	Ber. C 54,30	H 8,70	N 17,27
	Gef. » 54,00	» 8,74	» 17,17

IV. Halogenderivate der Paradipren-Reihe

1-Brom-paradipran. Zu 2 g 8,9-Dihydro-paradipren, in 5 ccm Eisessig gelöst, gibt man 10 ccm einer gesättigten HBr-Eisessiglösung. Nach 1 Stunde Stehen in Eiswasser gegossen, schweres Öl in Äther aufgenommen, mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute nach 1. Destillation 1,5 g, 47% d. Th., die 2. Destillation ergab ein farbloses, charakteristisch riechendes Öl vom Sdp. 72°/2,2.

$C_{10}H_{19}Br$ (219,17)	Ber. C 54,80	H 8,74	Br 36,46
	Gef. » 54,68	» 8,39	» 36,19

1,2-Dihydro-1-brom-paradipren. 3 g Paradipren (nach Verf. 2 dargestellt), in 7,5 ccm Eisessig gelöst, wurden mit 15 ccm gesättigter HBr-Eisessiglösung versetzt. Nach 1 Stunde Stehen auf Eis gegossen und wie vorstehend aufgearbeitet. Ausbeute nach 1. Destillation 3,15 g, 66% d. Th. Sdp. 65—68°/1. Die charakteristisch riechende Verbindung ist gegen Brom stark ungesättigt und färbt Tetranitromethan gelb.

$C_{10}H_{17}Br$ (217,15)	Ber. C 55,31	H 7,89	Br 36,80
	Gef. » 55,33	» 7,83	» 36,80

1,2-Dihydro-1-chlor-paradipren. Analoger Ansatz wie bei 2), nur mit HCl-Eisessiglösung ergibt 2,73 g, 75% d. Th., eines farblosen, charakteristisch riechenden Öls vom Sdp. 51°/0,8 von ungesättigtem Verhalten.

$C_{10}H_{17}Cl$ (172,69)	Ber. C 69,54	H 9,92
	Gef. » 69,70	» 9,80

1,2-Dibrom-paradipran. 2,7 g 8,9-Dihydro-paradipren, in 5 ccm Chloroform gelöst, werden unter Eiskühlung so lange mit einer Bromlösung in Chloroform versetzt, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Nach Absaugen des Chloroforms Hochvakuum-Destillation über kleine Kolonne. Nach 1. Destillation 2,6 g Ausbeute (45% d. Th.), nach 2. praktisch farbloses Öl, das sich allmählich gelb färbt. Sdp. 109,5—111°/0,6.

$C_{10}H_{18}Br_2$ (298,08)	Ber. C 40,29	H 6,09	Br 53,62
	Gef. » 40,01	» 6,10	» 54,03

1,8,9-Tribrom-paradipran. Das wie oben erhaltene Monohydrobromid des Paradipren (1,6 g) wird in 5 ccm Chloroform gelöst und dazu unter Eiskühlung eine Bromlösung in Chloroform gegeben. Nach Absaugen des Lösungsmittels Kristallmasse, 3-mal aus Methanol kristallisiert farblose Blättchen vom Schmp. 78—79°.

$C_{10}H_{17}Br_3$ (376,98)	Ber. C 31,86	H 4,55	Br 63,60
	Gef. » 32,09	» 4,69	» 63,89

1,2(7),8,9-Tetrabrom-paradipran. 2 g Paradipren, das die Beimengung mit semicyclischer Doppelbindung nach Verf. 2 enthielt, wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und so lange mit einer Bromlösung in Chloroform versetzt, bis keine sofortige Entfärbung mehr eintrat. Nach dem Absaugen des Chloroforms erhält man ein dunkles Öl, aus dem sich in geringer Ausbeute von 170 mg Prismen abscheiden, die aus Essigester den Schmp. 120,5—122° zeigen. Wegen der geringen Ausbeute besteht die Möglichkeit, daß der kristallisierte Anteil des Tetrabromids nur aus der Beimengung mit semicyclischer Doppelbindung entstanden und demnach 1,7,8,9-Tetrabrom-paradipran ist.

$C_{10}H_{16}Br_4$ (455,89)	Ber. C 26,34	H 3,54
	Gef. » 26,49	» 3,66

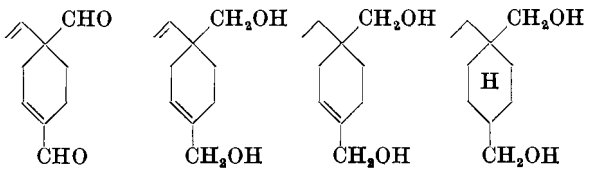
Über Alkohole und Äther der Paradipren-Reihe
V. Mitteilung

Von *Rudolf Pummerer, Franz Aldebert, Fritz Graser* und *Heinrich Sperber*

I. Zweiwertige Alkohole

Aus Paradipren-dial (I) läßt sich nach Meerwein-Ponndorf mit Aluminium-isopropylat in guter Ausbeute das zweifach ungesättigte Paradipren-7,10-diol (II) gewinnen, eine ziemlich viskose, schwach gelbliche Flüssigkeit. Durch katalytische Hydrierung mit Platindioxyd und Wasserstoff in Methanol kann man diese Verbindung in der Vinylgruppe in das 8,9-Dihydro-paradipren-7,10-diol (III) umwandeln, da die Kerndoppelbindung wesentlich langsamer reagiert. Trotzdem läßt sich auch diese mit der gleichen Methode allmählich hydrieren zum Paradipran-7,10-diol (IV), einer farblosen, äußerst viskosen Flüssigkeit. Die Diole sind hygroskopisch, aber unlöslich in Wasser.

Dieselben drei zweiwertigen Alkohole lassen sich auch durch abgestufte Hochdruckhydrierung erhalten. Da die hohen Temperaturen von 200—250°, die für die vollkommene Druckhydrierung



I II III IV

zu IV nötig waren, wegen der quartären Methylolgruppe die Gefahr einer Retropinakolin-Umlagerung (wie mit Säuren, s. u.) bargen, haben wir das auf dem milden Weg gewonnene Paradipran-7,10-diol mit dem durch Druckhydrierung gewonnenen genau verglichen. Auf dem milden Weg kommt man zu einem Präparat, das zwar auch stimmende Analysen und übereinstimmende Derivate gibt, aber mit Tetranitromethan doch noch etwas Gelbfärbung zeigt, was bei dem Präparat aus der Druckhydrierung nicht der Fall ist. Das gesättigte Diol ist überraschend beständig bis zu Temperaturen von 250—300°.

Zur Charakterisierung der drei Diole haben sich Anthrachinoncarbonsäurechlorid und 3,5-Dinitrobenzoylchlorid nicht bewährt. Wesentlich geeigneter waren Azobenzol-p-carbonsäurechlorid und Phthalsäureanhydrid. Die doppelten Phthalestersäuren zeigen

schärfere Schmelzpunkte als die Abkömmlinge der Azobenzolcarbonsäure. In der folgenden Übersicht sind die stark druckabhängigen Siedepunkte der drei Diole und die Schmelzpunkte ihrer kristallisierten Derivate zusammengestellt. Die Diole selbst waren nicht zur Kristallisation zu bringen.

	II	III	IV	IV durch Hochdruck
Sdp.	130°/0,05	118–121°/0,01 123–132°/0,05–0,1	122–126°/0,01	122–125°/0,01 134–135°/0,05
Azobenzol-p-carbonsäure-diester Schmp.	131–134°	117,5–121°	141–145°	139,5–144°
Doppelte Phthalestersäure Schmp.	139–140°	151–152,5°	158–159°	157–158°

Das 8,9-Dihydro-paradiprendiol ist auch von Aldebert durch Meerwein-Ponndorf-Reduktion des 8,9-Dihydro-paradipren-7-ol-10-als dargestellt worden und zeigte den Sdp. 140—145°/0,1.

Das Diacetat des Paradiprandiols ist eine farblose, geruchlose, leicht ölige Flüssigkeit. Der Dimethyläther wurde in Dioxan durch Einwirkung von Kalium und Methyljodid als angenehm riechende Flüssigkeit erhalten.

Bei einer der ersten Reduktionen des Paradiprendial mit Aluminiumisopropylat war ein ausgesprochener Pfirsichgeruch aufgetreten (Pirson), der aber später nicht mehr gefunden wurde, möglicherweise also von einer Beimengung des Dialdehyds herrührte. Bei nicht vollständiger Reduktion hätte ein Oxyaldehyd entstehen können (III. Mitt. S. 198), dem aber der Geruch nicht zukommt. Da bei der Meerwein-Ponndorf-Reaktion auch Äther entstehen können[1]), wurde versucht, den Äther des Oxyaldehyds über das Oxyacetal zu gewinnen. Dessen Überführung in das Alkoholat wurde nach A. v. Baeyer[2]) mittels Kalium-Natrium-Legierung in siedendem Toluol bewerkstelligt. Der daraus gewinnbare Methyläther des Acetals zeigt ziemlich starken, angenehmen, erfrischenden Geruch, ähnlich wie der durch Hydrolyse daraus gewinnbare Ätheraldehyd.

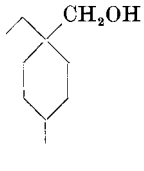
II. Einwertige Alkohole

Bei der oben geschilderten Darstellung des Paradipran-diols (IV) wurde in geringer Menge eine wesentlich tiefer siedende, weniger viskose Substanz von angenehmem Geruch erhalten. In Eisessig entstand aus dem doppelt oder einfach ungesättigten Diol derselbe tiefer siedende Alkohol in besserer Ausbeute, wenn man die Hydrierung mit Platindioxyd nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff unterbrach. Wegen des niedrigeren Siedepunktes dachten wir an eine

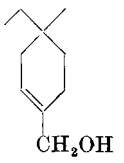
[1]) Lund, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1520 (1937); Wilds, Org. Reactions **1947**, II, 190.

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 826 (1893).

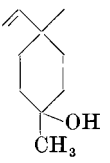
„Überhydrierung", bei der nicht nur eine Doppelbindung, sondern auch eine Hydroxylgruppe in Allylstellung entfernt wäre. Nach einer Ansicht von Kindler und Blaas[3]) sollte der Austausch von Hydroxyl gegen Wasserstoff über eine Komplexverbindung zwischen Alkohol und sauerstoffhaltigem Lösemittel gehen und durch Wasserzusatz vermieden werden können. Ein Versuch in 87-proc. Eisessig ergab aber ebenfalls den niedriger siedenden Alkohol in einer Ausbeute von 40%. Die Hydrierung des doppelt ungesättigten Diols mit Platindioxyd zeigte die rasche Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, der nach nochmaliger Zugabe von Katalysator die Aufnahme von weiteren 0,83 Mol folgte.



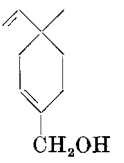
V



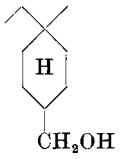
VI



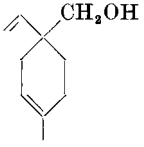
VII



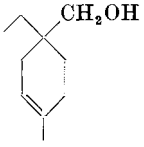
VIII



IX



X



XI

Weidlich und Meyer-Delius[4]) bezeichnen als Charakteristikum für eine „Überhydrierung", daß die Wasserstoffaufnahme praktisch zum Stillstand kommt, ohne daß alle Carbonylgruppen durch Wasserstoff ersetzt sind, und finden saures Medium für die Überhydrierung günstig, die offenbar über α,β-ungesättigte Alkohole verläuft.

Wegen der „Konjugation" der 7-ständigen Hydroxylgruppe zur Kerndoppelbindung müssen wir annehmen, daß diese und nicht die 10-ständige Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt wird, so daß wir zum Paradipranol-(10) (V) kommen. Die Analyse stimmte auf diesen perhydrierten Alkohol, wenn auch die Reaktion mit Tetranitromethan noch positiv war. Zur Charakterisierung wurde der Alkohol in die 3-Nitrophthalestersäure übergeführt. Die Verbindung V wurde auch durch Hydrierung des Paradiprenols-(10) (X)

[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 585 (1944).
[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1195 (1941).

in Eisessig mit Platindioxyd bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff erhalten und weist schwachen, angenehmen Geruch auf. Die Darstellung des Alkohols aus Paradiprenol-(10) macht die angenommene Konstitution des Paradipranol-(10) zur Gewißheit.

Die entscheidende Bedeutung der Allylstellung der Hydroxylgruppe für ihre Entfernung durch katalytische Überhydrierung ist nun im Gebiet des Paradiprens zum drittenmal erwiesen worden. In der IV. Mitteilung ist die Reduktion des 8,9-Dihydro-paradipren-7-ol-10-methylacetals zum Methylacetal beschrieben worden, ferner die Darstellung von 8,9-Dihydro-paradipren aus 8,9-Dihydro-paradipren-7-ol (VI), die den einfachsten derartigen Fall unserer Reihe darstellt. Beide Male fand die „Überhydrierung" mit Palladium-Kohle in Essigester statt, der bei der Reduktion kleine Mengen Essigsäure bildete.

Im gesättigten Paradiprandiol-7,10 läßt sich keine Hydroxylgruppe durch Überhydrierung entfernen.

Außer dem 8,9-Dihydro-paradiprenol-(7) ist in der IV. Mitteilung auch schon kurz das 1,2-Dihydro-paradiprenol-(1) erwähnt (VII), das aus der entsprechenden Bromverbindung sehr leicht mit Natronlauge entsteht. Dieser in langen Nadeln sublimierende tertiäre Alkohol besitzt einen Geruch zwischen Eucalyptol und Menthol, während das isomere β-Terpineol, das Menthen-ol-(1), nach Hyazinthen riecht.

Da die Alkohole der Paradipren-Reihe sowohl wegen des Geruches wie aus pharmazeutischen Gründen interessieren konnten, haben wir auch noch weitere Vertreter dargestellt. Die ungesättigten Abkömmlinge des oben erwähnten Paradipran-ols-(7) (IX) ließen sich ebenso wie die in 10-Stellung hydroxylierten Verbindungen ausgehend vom Paradiprendial-10-butylacetal darstellen.

Dieses Acetal wurde nach Meerwein-Ponndorf zum 7-Oxybutylacetal reduziert, das zum Oxy-aldehyd gespalten wurde; aus ihm gewann man nach Wolff-Kishner in mäßiger Ausbeute das Paradipren-ol-(7) (VIII). Die vollständige Hydrierung von Paradiprenol-7 mit Pd-Glycerin-Kohle in Methanol ergab das Paradipranol-(7) (IX), das einen eigenartigen Geruch besitzt.

Der Weg zum in 10-Stellung hydroxylierten Paradipren führte vom Paradiprendial-10-butylacetal durch Reduktion der freien 7-ständigen Aldehydgruppe nach Wolff-Kishner zum Paradiprenal-10-butylacetal.

Durch Hydrolyse dieses Acetals erhält man das reine Paradiprenal-10 nur schwer; es mußte erst über das Semicarbazon gereinigt werden, das sich durch Wasserdampfdestillation mit Phthalsäureanhydrid oder Oxalsäure spalten ließ. Der Aldehyd hat einen etwas süßlichen, nicht unangenehmen Geruch, der jedoch zu Tränen reizt.

Durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat ging der Aldehyd mit 80-proc. Ausbeute in das angenehm riechende Paradiprenol-10 (X) über; dessen Acetat besitzt einen starken, angenehmen, etwas an Eucalyptol erinnernden Geruch.

Wenn man den zweifach ungesättigten Alkohol mit Pd-Kohle bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert, erhält man das 8,9-Dihydro-paradiprenol-(10) (XI), das im Geruch dem doppelt ungesättigten Alkohol gleicht.

Führt man die Hydrierung in Eisessig mit Platindioxyd bis zur Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff durch, so erhält man, wie bereits oben vermerkt, das Paradipran-ol-(10). Seine Entstehung über das Acetal läßt die 10-Stellung der Hydroxylgruppe als sicher erscheinen. Denn die Dien-Synthese des 8,9-Dihydroparadiprenals-(10) (III. Mitt.) weist eindeutig auf die 10-Stellung.

Interessant ist die Betrachtung der Siedepunkte der Alkohole dieser Reihe in ihrer Abhängigkeit von der Zahl der Doppelbindungen:

Alkohol mit	2 *F*	Sdp.	109—109,5°/14
»	» 1 *F*	»	116—119°/13
»	» 0 *F*	»	108,5—109,5°/13

Hier wiederholt sich also die bereits bei den Kohlenwasserstoffen (IV. Mitt.) beobachtete Erscheinung, daß der Siedepunkt der Verbindung mit einer Doppelbindung einige Grade höherliegt, als jener der doppelt ungesättigten und der ganz gesättigten Verbindung.

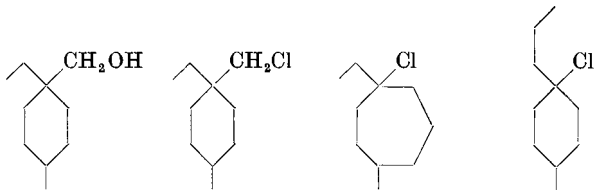
III. Versuche zur Halogenierung und Wasserabspaltung

1. Halogenierung von Paradipranol-(10) unter Umlagerung

Die Halogenierung von Paradipranol-(10) wurde mit Phosphorpentachlorid in tiefsiedendem Petroläther durchgeführt[5]), wobei ein Chlorid $C_{10}H_{19}Cl$ erhalten wurde. Brom in Chloroform wurde nicht entfärbt, so daß ein vollständig gesättigtes Chlorid vorlag. Paradipranol-(10) enthält eine tertiäre Methylolgruppe, also die umlagerungsfähige Gruppe $R_3{=}C{-}C\begin{matrix}H\\H\\OH\end{matrix}$ der Pinakolinalkohole. War bei der Reaktion keine Umlagerung eingetreten, so mußte aus V das primäre Halogenid XII entstanden sein, in dem verhältnismäßig feste Bindung des Chlors zu erwarten war. Im Fall des Eintritts einer Retropinakolin-Umlagerung mußte eine der tertiären Halogenverbindungen XIII oder XIV entstanden sein, in denen große Reaktionsfähigkeit des Chlors und leichte Abspaltung

[5]) Methode von F. C. Whitmore u. F. Johnston, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2265 (1938).

von Halogenwasserstoff unter Bildung ungesättigter Kohlenwasserstoffe zu erwarten war.



V XII XIII XIV

Das erhaltene Chlorid reagierte beim Verreiben mit kaltem Wasser anfangs gegen p_H-Papier neutral, nach längerer Zeit jedoch sauer. Mit Silbernitrat trat auch erst nach einiger Zeit Fällung ein. Erhitzte man jedoch das Chlorid kurze Zeit mit Wasser zum Sieden, so reagierte die wäßrige Lösung stark sauer und gab sofort eine Silberchloridfällung, was für tertiär gebundenes Chlor spricht. Das in der IV. Mitteilung beschriebene, 1,2-Dihydro-1-chlor-paradipren, das tertiäres Chlor enthält, verhält sich ganz genau so.

Die Abspaltung von Halogenwasserstoff mit basischen Mitteln wie Pyridin oder 1-proc. methanolisches Kali in der Wärme liefert, was bei XII nicht möglich wäre, eine ungesättigte Verbindung — oder deren mehrere —, die Tetranitromethan stark gelb färbte und Bromlösung in Chloroform entfärbte. Die Reindarstellung der ungesättigten Verbindung gelang nicht, da sie immer noch etwas Halogen enthielt, das auf eine Beimengung von unverändertem XII deuten könnte. Bei Destillation des Reaktionsproduktes über Natrium wurde ein Produkt erhalten, dessen C-Gehalt noch um 1% zu tief lag, das aber ein Nitrosochlorid lieferte, womit der ungesättigte Charakter des Reaktionsproduktes belegt ist.

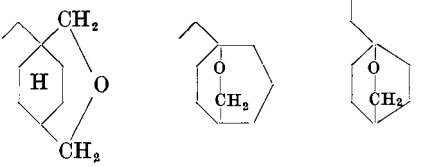
Da hiermit die Retropinakolinumlagerung des „Pinakolin-alkohols" mit tertiärer Methylolgruppe bei der Behandlung mit PCl_5 nachgewiesen ist, muß man mit solchen Umlagerungen auch bei der Behandlung der 7,10-Diole mit sauren wasserabspaltenden Mitteln rechnen.

2. Paradipran-diol-(7,10) und Kaliumbisulfat

Bei der Destillation des gesättigten Diols i. V. mit Kaliumbisulfat bei 200° gehen ein Kohlenwasserstoff, ein einwertiger Alkohol und eine sehr flüchtige sauerstoffhaltige Verbindung über, wobei der Siedepunkt von 75° bis auf 135°/15—17 steigt. Der Alkohol läßt sich leicht abtrennen, nicht aber die flüchtige Verbindung vom Kohlenwasserstoff, da sie auch gegen Destillation über Natrium und Behandlung mit Phthalsäureanhydrid indifferent ist. Es handelt sich offenbar um einen cyclischen Äther, der sich als kristallisierendes Ferrocyanid in einem Falle ziemlich rein ausfällen ließ und der

Formel $C_{10}H_{18}O$, also Diol minus H_2O entsprach. Die farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit hat einen sehr intensiven, erfrischenden, an Eucalyptol erinnernden Geruch. Später gelang die Trennung mit Ferrocyanwasserstoffsäure aus ungeklärten Gründen nicht mehr, wohl aber konnte man den Äther durch Ausschütteln mit 85-proc. Phosphorsäure aus dem Reaktionsgemisch herausholen. Das weite Siedeintervall von 71—80°/11 deutet darauf hin, daß ein Gemisch von isomeren Äthern vorliegt.

Auch hier ist die Wahrscheinlichkeit einer Retropinakolinumlagerung an der tertiären Methylolgruppe in dem stark sauren Medium groß. Wir nehmen daher an, daß von dem normalen Produkt der Wasserabspaltung (XV) nicht viel vorhanden ist, sondern daß sich nach vorheriger Umlagerung zu einem tertiären Alkohol Äther etwa der Formel XVI oder XVII gebildet haben können.



XV XVI XVII

H. Meerwein hat sich über die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Sechs- und Siebenringen bei ähnlichen Reaktionen geäußert[6]). Da Siebenringe nicht sehr begünstigt sind, dürfte die Verlängerung der Äthyl- zur Propyl-seitenkette (XVII) mehr Wahrscheinlichkeit besitzen.

Aus dem Paradiprendiol-(7,10) kann bei der Destillation mit Kaliumbisulfat nur unter gleichzeitiger Umlagerung ein dreifach ungesättigter Alkohol entstehen, dessen 3 Doppelbindungen durch katalytische Hydrierung nachgewiesen wurden. Seine Konstitution wie die des gesättigten einwertigen Alkohols sind aus den gleichen Gründen unsicher, die bei dem cyclischen Äther erläutert worden sind.

Beschreibung der Versuche

I. Zweiwertige Alkohole

1. Paradipren-diol (II) (Pirson, Graser)

Auf 82 g Dialdehyd setzten wir 210 g Aluminiumisopropylat in 1050 ccm über Calciumoxyd getrockneten Isopropanols an. Das sich bildende Aceton wird rasch abdestilliert. Nach 2 Stunden Erhitzen auf dem Wasserbad wurden 250 ccm

[6]) Liebigs Ann. Chem. **376**, 152 (1910); **405**, 129 (1914); **417**, 255 (1918); J. prakt. Chem. **104**, 289 (1922).

Isopropanol nachgegeben und das Aceton weiter abdestilliert. Nach 5 Stunden geht kein Aceton mehr über. Zum Schluß wird restliches Isopropanol i. V. abdestilliert, über Nacht mit Wasser zersetzt, dann in Äther aufgenommen und unter Stickstoff im Hochvakuum destilliert, Ölbad 170—180°, Sdp. 129,5 bis 130,5°/0,05 bei zweiter Destillation. Ausbeute bei erster 47 g, 56% d. Th. Das schwach gelbliche Diol ist leicht löslich in Alkoholen, Äther, Dioxan, Eisessig, schwer in kaltem Benzol, unlöslich in Petroläther.

Azobenzol-p-carbonsäureester (Gr.). Auf 0,45 g Diol wurden 1,27 g Azobenzolcarbonsäurechlorid, 5 ccm Pyridin und 55 ccm Benzol angewandt. Nach dem Erhitzen filtriert man von Pyridinhydrochlorid ab, schüttelt mit verd. Salzsäure und dann 5 Min. mit 3—4 ccm 50-proc. Kalilauge durch. Nach Trocknen und Vertreiben des Benzols i. V. Rohausbeute 1,2 g, 80% d. Th., 3-mal aus Cyclohexan umkristallisiert orangefarbige Kristalle vom Schmp. 131—134°.

$C_{36}H_{32}O_4N_4$ (584,60)	Ber. C 73,97	H 5,48	N 9,59
	Gef. » 73,96	» 5,59	» 9,64; 9,55

Phthalestersäure (Gr.). 2 g Diol und 4 g Phthalsäureanhydrid wurden 6 Stunden in 10 ccm Benzol gekocht, die beim Abkühlen anfangs ausfallenden Kristalle von Phthalsäureanhydrid abgetrennt, die weitere Kristallisation mit siedendem Wasser von Anhydrid befreit, die Estersäure abgesaugt und getrocknet, dann aus Benzol-Cyclohexan (2:1) umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 139—140°.

$C_{26}H_{24}O_8$ (464,45)]	Ber. C 67,24	H 5,17
	Gef. » 67,34	» 5,15

Nach der Methode von Verley und Bölsing wurde das Diacetat dargestellt Sdp. 132—133°/0,4

$C_{14}H_{20}O_4$ (252,36)	Ber. C 66,64	H 7,99
	Gef. » 66,56	» 8,08

2. *8,9-Dihydro-paradipren-diol* (III) (Gr.)

25 g Paradipren-diol wurden mit 100 mg PtO_2 in mit Natrium gereinigtem Methanol (30 ccm) hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff (3,63 l), von dem $^5/_6$ schon in 40 Min. aufgenommen waren, wurde unterbrochen. Durch Kochen mit Tierkohle wurde kolloidgelöstes Platin niedergeschlagen, dann wurde filtriert, das Methanol abdestilliert und im Hochvakuum destilliert. Vorlauf vom Sdp. 106—117°/0,01 gering, Hauptlauf 118—121°/0,01, 19 g, 76% d. Th., schwach gelblich, sehr viskos. Löslichkeiten analog denen des doppelt ungesättigten Diols.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,24)	Ber. C 70,56	H 10,66
	Gef. » 70,35, 70,42	» 10,43, 10,68

Azobenzol-p-carbonsäureester, analog wie unter 1. dargestellt. Schmp. 117,5 bis 121°.

$C_{36}H_{34}O_4N_4$ (586,02)	Ber. C 73,72	H 5,8	N 9,55
	Gef. » 73,78, 73,54	» 6,05, 5,76	» 9,78, 9,66

Phthalestersäure, wie oben dargestellt, aus Toluol Schmp. 151—152,5°.

$C_{26}H_{26}O_8$ (466,47)	Ber. C 66,95	H 5,62
	Gef. » 67,46, 67,24	» 5,86, 5,72

Andere Darstellung: Das 8,9-Dihydro-paradipren-diol-(7,10) ist von Aldebert schon früher*) durch Reduktion des 8,9-Dihydro-paradiprenol-7-al-(10) nach Meerwein-Ponndorf dargestellt worden. Aus 5 g des Oxyaldehyds in 50 ccm Isopropanol wurden mit 10 g Aluminiumisopropylat 3 g des einfach ungesättigten

*) Diplomarbeit Erlangen 1949, S. 15 u. 27.

Diols vom Sdp. 140—145°/0,1 erhalten. Das Diol ist weder in Wasser, noch in Petroläther merklich löslich. Gef. C 70,75, H 10,68. Dieser Weg ist umständlicher als der obige.

3. Paradipran-diol (IV) (Gr.)

Paradipren-diol (21,5 g), nach 1. dargestellt, wurde in methanolischer Lösung mit 100 mg PtO_2 hydriert, wobei das 2. Mol Wasserstoff nur sehr langsam aufgenommen wurde. Daher wurden 3-mal noch je 50 mg PtO_2 zugegeben und öfter mit Sauerstoff aktiviert. Trotzdem erwies sich der Hauptlauf vom Sdp. 118 bis 124°/0,01—0,02, 9,2 g, 42% d. Th., noch als ungesättigt, so daß er mit 100 mg PtO_2 nochmals nachhydriert wurde. Aus 8,34 g wurden 5,8 g einer farblosen, äußerst zähflüssigen Substanz vom Sdp. 122—126°/0,01 erhalten, die nun auf den perhydrierten Alkohol stimmende Analysenzahlen gab, wenn auch noch etwas Gelbfärbung mit Tetranitromethan bestand. Bei dem durch Hochdruckhydrierung erhaltenen Diol war das nicht mehr der Fall. Bei den Analysen der Derivate sind auch in der unteren Reihe die Ergebnisse aus dem mittels Hochdurckhydrierung gewonnenen Diol aufgeführt (mit + bezeichnet).

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,26)	Ber.	C 69,72	H 11,70
	Gef.	» 69,57	» 11,54

Azobenzol-p-carbonsäureester, wie unter 1. dargestellt, aus Cyclohexan und 90-proc. Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 141—145°.

$C_{36}H_{36}O_4N_4$ (588,03)	Ber.	C 73,47	H 6,12	N 9,52
	Gef.	» 73,58, 73,53	» 6,19, 6,27	» 9,66
	»	» 73,60, 73,47 (+)	» 6,17, 6,06 (+)	» 9,31 (+)

Phthalestersäure, mehrmals aus Toluol kristallisiert, Schmp. 158—159° nach Trocknen i. V. bei 80°.

$C_{26}H_{28}O_8$ (468,50)	Ber.	C 66,67	H 5,98
	Gef.	» 66,72, 66,62 (+)	» 6,03, 6,11 (+)

Ein Vergleich der physikalischen Konstanten der 3 Diole und ihrer Derivate ist in der Übersicht des theoretischen Teils auf S. 226 zusammengestellt.

4. Hochdruckhydrierung des Paradipren-dials (Sp.)

a) Totale Hydrierung. 50 g des Dialdehyds wurden nach H. Adkins[7]) mit 4 g Kupfer-chromoxyd, 80 ccm Alkohol bei 230—240° unter Wasserstoffdruck im Hochdruckautoklaven geschüttelt. Im kalten Autoklaven betrug der H_2-Druck zuerst 120 Atm., stieg beim Erhitzen auf über 200 und sank dann bald auf 100 Atm. Ausbeute an Paradipran-diol 70% d. Th. Sdp. 126—130°/0,3, farb- und geruchlose, hochviskose Flüssigkeit.

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,26)	Ber.	C 69,72	H 11,70
	Gef.	» 69,80	» 11,51

Wenn das Diol noch nicht ganz gesättigt anfiel, wurde es unter Druck nachhydriert.

Das *Diacetat* wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin dargestellt, Ausbeute aus 10,6 g Diol 10,7 g farblose, geruchlose Flüssigkeit Sdp. 115—116°/0,3.

$C_{14}H_{24}O_4$ (256,33)	Ber.	C 65,59	H 9,44
	Gef.	» 65,82	» 9,56

---

[7]) W. Adkins, R. Connor, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1091 (1931). Mit diesem Katalysator werden sonst vor allem Carbonylgruppen reduziert.

Dimethyläther. 11,2 g Paradipran-diol wurden in 60 ccm trockenem Dioxan gelöst und mit 6,2 g Kalium 2 Stunden gelinde unter Rückfluß erhitzt. Dabei trat lebhafte Wasserstoffentwicklung ein und schon in der Hitze Trübung unter Bildung von Alkoholat, das sich bei Abkühlung als blaßgelber Niederschlag abschied. In der Kälte wurden dann 21 g Methyljodid zugegeben, hierauf wurde nochmals 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation ergab einen sehr unscharfen Siedeverlauf von 67—105°/0,4, 6 g, Nachlauf 1,3 g. Daher wurde die Hauptmenge nochmals mit 1 g Kalium und Dioxan $2^1/_2$ Stunden gekocht und dann wurden 4 g Methyljodid zugegeben. Nach nochmaligem Erhitzen Sdp. 60—66°/0,5, 4,9 g. Der Äther wurde nochmals über Natrium destilliert: 52—60°/0,5, 1,5 g; 60—62°/0,5, 1,8 g; 62—63°/0,5, 1,15 g. Die Mittelfraktion stellte eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von angenehmem Geruch dar.

$C_{12}H_{24}O_2$ (200,31)	Ber.	C 71,95	H 12,08
	Gef.	» 71,79	» 11,96

b) Partielle Hydrierung. Zur Darstellung des doppelt ungesättigten Diols (II) wurden 50 g Dialdehyd in 80 ccm Äthanol gelöst und mit 3 g Kupfer-Chromoxyd im Hochdruckautoklaven unter milderen Bedingungen als oben bei 140—160° und 205—160 Atm. hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen. Ausbeute an Paradiprendiol Sdp. 115 bis 118°/0,1. Ausbeute über 70%.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,23)	Ber.	C 71,40	H 9,59
	Gef.	» 71,22	» 9,54

Das Produkt gab keine Aldehydreaktionen mehr und erwies sich gegen Brom und Tetranitromethan als ungesättigt. Eine kristallisierte Phthalestersäure konnte von diesem Präparat nicht gewonnen werden.

Die weitergehende Druckhydrierung zu *8,9-Dihydro-paradiprendiol* wurde mit 45 g Paradiprendial, 75 ccm Äthylalkohol und 2 g Kupfer-Chromoxyd bei 130—150° und 195—130 Atm. durchgeführt. Farblose, hochviskose Flüssigkeit Sdp. 109—111°/0,01.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,24)	Ber.	C 70,56	H 10,66
	Gef.	» 70,86	» 10,53

Die Darstellung des 8,9-Dihydro-paradipren-diols (III) wurde auch mit Raney-Kupfer versucht, das bevorzugt endständige C=C-Doppelbindungen angreifen soll. 50 g Paradipren-dial wurden in 70 ccm Äthanol mit 5 g Raney-Kupfer bei 190—220° und 210—140 Atm. H_2 hydriert, wobei nicht mehr als 3 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Ausbeute an Diol vom Sdp. 126 bis 130°/0,3, etwa 60% d. Th. Auch nach mehrfacher Fraktionierung im Hochvakuum blieb der C-Wert um 1% zu tief.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,24)	Ber.	C 70,56	H 10,66
	Gef.	» 69,51	» 10,66

Während das mit Kupfer-Chromoxyd dargestellte 8,9-Dihydro-paradiprendiol keine kristallisierte *Phthalestersäure* gab, lieferte das mit Raney-Kupfer gewonnene Diol eine solche. Aus Benzol-Cyclohexan, dann 3-mal aus Toluol-Cyclohexan umkristallisiert (Schmp. 153°) wie das oben auf mildem Wege bereitete Dihydroparadipren-diol. Mischschmp. mit jenem Präparat gab keine Depression.

$C_{26}H_{26}O_8$ (466,47)	Ber.	C 66,95	H 5,62
	Gef.	» 66,81	» 5,87

Diacetat, wie oben S. 233 erhalten; farblose, geruchlose Flüssigkeit vom Sdp. 119—122,5°/0,3.

$C_{14}H_{22}O_4$ (254,32) Ber. C 66,10 H 8,72
Gef. » 65,88 » 8,75

II. Einwertige Alkohole

1. Paradipranol-10 (V) (Gr.)

24 g Paradiprendiol-(7,10) wurden in 128 ccm 87-proc. Eisessig mit 200 mg PtO_2 bei Raumtemperatur hydriert. Nach rascher Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff mußten noch 2-mal je 100 mg PtO_2 nachgegeben werden, um schließlich eine Absorption von 2,83 Mol zu erreichen. Man neutralisiert den Eisessig mit Natronlauge, äthert aus und erhitzt den Ätherrückstand zur Verseifung von evtl. gebildetem Acetat 6 Stunden mit 100 ccm 10-proc. methanolischer Kalilauge. Hauptlauf 84—90°/0,1, 8,55 g, nach nochmaliger Fraktionierung 106—109°/10. Die Analyse stimmt auf perhydrierten Monoalkohol, die Tetranitromethanreaktion war aber noch positiv.

$C_{10}H_{20}O$ (156,26) Ber. C 76,86 H 12,90
Gef. » 76,86 (I), 76,69 (II) » 12,76 (I), 12,89 (II)

$n_D^{16,8}$ 1,4680; $d_{16,8}$ 0,91560; M_D Ber. 47,71 Gef. 47,44

m-Nitrophthalestersäure. 0,7 g des Alkohols, 1 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid, 10 ccm Benzol 6 Stunden gekocht. Benzolrückstand 2-mal mit heißem Wasser ausgezogen, dann in heißem Äthanol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt, worauf ölige Abscheidung allmählich erstarrt. Aus Cyclohexan + wenig Benzol umkristallisiert farblose Kristalle, Schmp. 183—184° nach vorh. Sintern.

$C_{18}H_{23}O_6N$ (349,36) Ber. C 61,88 H 6,63 N 4,01
Gef. » 62,17 » 6,59 » 4,38

Dasselbe Paradipranol entstand, als 6,3 g 8,9-Dihydroparadiprenol (s. u.) in Eisessig unter Zusatz von etwa 50 mg PtO_2 hydriert wurden, Wasserstoffaufnahme 930 ccm entspr. 0,91 Mol. Sdp. 108,5—109,5°/13, 4,4 g. Analyse II s. oben.

Anthrachinon-β-carbonsäureester. 3-mal aus Cyclohexan, Schmp. 89—92°

$C_{25}H_{26}O_4$ (390,46) Ber. C 76,89 H 6,71
Gef. » 76,74, 77,01 » 6,67, 6,84

Acetat. Farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Sdp. 116—116,5°/15.

$C_{12}H_{22}O_2$ (198,28) Ber. C 72,68 H 11,18
Gef. » 72,62 » 11,07

2. Paradiprenol-10 (X) (Sp., A.)

Paradiprenal-10-butylacetal wurde nach Wolff-Kishner aus Paradiprendial-10-butylacetal mit Hydrazin und Alkali gewonnen[8]). 100 g Paradiprendialbutylacetal-10 wurden mit 25,5 g (0,5 Mol) Hydrazinhydrat versetzt, stark geschüttelt und 25 Min. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 110 g

[8]) Die Reaktion wurde mit dem 10-Methylacetal zuerst von F. Aldebert durchgeführt und durch Spaltung des Acetals das reine Paradiprenal-10 erhalten. Siehe Dissertation, Erlangen 1950, S. 38—40.

Kaliumhydroxyd zugesetzt und 5—6 Stunden unter Rückfluß auf 180—210° erhitzt. Die dunkle, stark ammoniakalische Flüssigkeit nimmt man in Äther auf, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und destilliert den Ätherrückstand im Hochvakuum unter Stickstoff. Ausbeute 68 g, 72% d. Th., nach nochmaliger Fraktionierung Sdp. 108—111°/0,2.

$C_{18}H_{32}O_2$ (280,44)	Ber.	C 77,09	H 11,50
	Gef.	» 77,11	» 11,72

Paradiprenal-(10) wurde aus dem Acetal durch $^3/_4$-stünd. Kochen mit 2% Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol-Wasser-Gemisch gewonnen, wobei ein Teil der Hydrolyse entging. Der Hauptlauf, 66% d. Th., hatte den Sdp. 87—89°/15. Da die Verbrennung nur 78,78% C ergab, wurde das Semicarbazon mit einer Rohausbeute von 98% d. Th. dargestellt und daraus mit Phthalsäureanhydrid und Wasserdampf der Aldehyd in Freiheit gesetzt, der nunmehr rein war und den Sdp. 80—82°/12 zeigte.

$C_{16}H_{14}O$ (150,21)	Ber.	C 79,96	H 9,39
	Gef.	» 79,55, 79,95	» 9,18, 9,34

$d_{25,5}$ 0,94078; $n_D^{25,5}$ 1,480; M_D Ber. 45,257 Gef. 45,354

Das *Semicarbazon* bildet aus Methanol farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 177—178°.

$C_{11}H_{17}ON_3$ (207,3)	Ber.	C 63,75	H 8,27	N 20,27
	Gef.	» 63,77	» 8,39	» 20,24

Zur Darstellung von Paradiprenol-(10) wurden 25,1 g des vorstehenden Aldehyds mit 17 g Aluminiumisopropylat in 300 ccm abs. Isopropanol reduziert, wobei das Aceton laufend abdestilliert wurde, was nach 5 Stunden beendet war. Das Isopropanol wurde nun i. V. vertrieben und wie üblich aufgearbeitet. Die 1. Destillation lieferte 20 g, 80% d. Th., an Paradiprenol vom Sdp. 104—109°/12, die 2. Destillation ein Präparat vom Sdp. 109—109,5°/14.

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber.	C 78,89	H 10,58
	Gef.	» 78,67	» 10,55

$d_4^{17} = 0{,}9562$; $n_D^{17} = 1{,}4962$; M_D Ber. 46,77 Gef. 46,53

Acetat. Sdp. 119,5—120,5°/15. Ausbeute 78% d. Th.

$C_{12}H_{18}O_2$ (194,26)	Ber.	C 74,19	H 9,34
	Gef.	» 74,13	» 9,59

Zur Darstellung der *Nitrophthalestersäure* wurden 0,6 g mit 0,4 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid in Toluol erhitzt, bis alles gelöst war, dann wurde noch 35 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus Toluol-Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 171°.

3. 8,9-Dihydro-paradiprenol-10 (XI) (Sp.)

3,36 g Paradiprenol-(10) wurden in Methanol mit Palladium/Glycerinkohle (Merck) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme 1 Mol (550 ccm) betrug. Bei der 2. Fraktionierung Hauptlauf Sdp. 114,5—115,5°/15.

$C_{10}H_{18}O$ (154,24)	Ber.	C 77,89	H 11,76
	Gef.	» 77,85	» 11,61

Anthrachinon-β-carbonsäureester, in Pyridin + Benzol dargestellt, 3-mal aus Cyclohexan umkristallisiert, schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 104—105°.

$C_{25}H_{24}O_4$ (388,45)	Ber.	C 77,30	H 6,23
	Gef.	» 77,04	» 6,09

4. Paradiprenol-(7) (VIII) (Sp., A.)

7-Oxy-paradiprenal-10-butylacetal. 158 g Paradipren-dial-10-butylacetal wurden in 1250 ccm Isopropanol mit 60 g Aluminiumisopropylat reduziert, Aceton laufend abdestilliert, später nochmals 300 ccm Isopropanol zugegeben, das am Schluß i. V. vertrieben wurde. Die 1. Destillation ergab eine Hauptfraktion von 94,3 g, 60% d. Th., Sdp. 159—170°/1, die 2. Destillation 163—164°/1,2.

$C_{18}H_{32}O_3$ (296,44)	Ber.	C 72,92	H 10,88
	Gef.	» 72,91	» 11,17

d_4^{14} 0,9717; n_D^{14} 1,4835; M_D Ber. 87,01 Gef. 87,20

Beim Destillieren des Oxyacetals kann es vorkommen, daß aus nicht geklärten Gründen plötzlich völlige Verharzung eintritt, was F. Aldebert auch bei dem Oxymethylacetal beobachtet hat.

7-Oxy-paradiprenal-(10) wurde aus dem Acetal durch Spaltung mit kochender methanolisch-wäßriger 2-proc. Salzsäure gewonnen und dann zur Darstellung von Paradiprenol-(7) der Wolff-Kishner-Reduktion unterworfen.

15,1 g Aldehyd wurden mit 7 g Hydrazinhydrat durch $^1/_4$-stünd. Erhitzen mit Hydrazinhydrat ins Hydrazon verwandelt, dann wurde nach Zufügen von 25 g Kaliumhydroxyd 6 Stunden auf 180—215° erhitzt. Anfangs starkes Schäumen, wenig Verharzung. Bei der 1. Destillation 4,6 g, 35% d. Th. vom Sdp. 106—135°/11, bei der 3. Destillation 1,35 g vom Sdp. 114—117°/13.

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber.	C 78,89	H 10,58
	Gef.	» 78,93	» 10,59

Anthrachinon-β-carbonsäureester, Schmp. 117—120°.

$C_{25}H_{22}O_4$ (386,31)	Ber.	C 77,69	H 5,74
	Gef.	» 77,22	» 5,83

5. Paradipranol-(7) (IX) (Sp.)

5,8 g Paradiprenol-7 wurden in Methanol mit Pd-Kohle bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach 2 Fraktionierungen Sdp. 115°/15, farblose Flüssigkeit von eigenartigem Geruch.

$C_{10}H_{20}O$ (156,26)	Ber.	C 76,86	H 12,90
	Gef.	» 76,70	» 12,72

Anthrachinon-β-carbonsäureester, aus 0,5 g Alkohol wie üblich dargestellt. Mehrmals aus Cyclohexan, dann aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Schmp. 104—104,5°.

$C_{25}H_{26}O_4$ (390,46)	Ber.	C 76,89	H 6,71
	Gef.	» 76,89	» 6,75

6. 7-Methoxy-paradiprenal-(10) (Sp.)

23,3 g 7-Oxy-paradiprenal-10-methylacetal wurden in 50 ccm abs. Toluol mit der flüssigen Legierung aus 4 g Kalium und 2 g Natrium in das Alkoholat übergeführt. Nach Entfernung der überschüssigen Legierung wurden 16 g Methyljodid zugegeben und $1^1/_2$ Stunden am Rückfluß gekocht. Hauptfraktion der

1. Destillation Sdp. 87—99°/0,4, der zweiten 88—90°/0,4, farblose, ziemlich leicht bewegliche Flüssigkeit von sehr angenehmem, erfrischendem Geruch.

$C_{13}H_{22}O_3$ (226,3)	Ber.	C 68,99	H 9,80
	Gef.	» 69,00	» 9,73

Die Spaltung von 7,8 g Acetal zum 7-Methoxyaldehyd wurde mit 1,5 ccm konz. Salzsäure, 15 ccm Wasser und 50 ccm Methanol durch einstündiges Kochen vorgenommen, doch waren die Analysenergebnisse einer mittleren Fraktion des Reaktionsproduktes (Sdp. 63—65°/0,2) wie gewöhnlich bei diesen Acetalspaltungen unbefriedigend. Erst das Semicarbazon vom Schmp. 107° aus Benzol/Petroläther gab auf den Methoxyaldehyd stimmende Zahlen.

$C_{12}H_{19}O_2N_3$ (237,3)	Ber.	C 60,73	H 8,07	N 17,71
	Gef.	» 60,78	» 8,12	» 17,95

III. Reaktionen, bei denen eine Retropinakolinumlagerung anzunehmen ist (Gr.)

1. Halogenierung von Paradipranol-(10)

Zu 20 g PCl_5, in 40 ccm tiefsiedendem Petroläther suspendiert, werden innerhalb einer Stunde 14,1 g Paradipranol-(10) in 30 ccm Petroläther gelöst, unter starkem Rühren, Eiskühlung und Wasserausschluß zutropfen gelassen, worauf noch 4,5 Stunden bei R.T. gerührt wird. Die Petrolätherlösung wird vom zurückbleibenden PCl_5 abgegossen und kräftig mit Eiswasser so oft geschüttelt, bis das Waschwasser neutral reagiert. Man trocknet die Petrolätherlösung mit Natriumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und destilliert dann im Hochvakuum unter CO_2.

Vorlauf Sdp. 71—76°/3—5, 1,50 g; Hauptlauf 76—77°/2—3, 6,65 g; (43% d. Th.); Nachlauf Sdp. 76—78°/3, 1,40 g. Der Hauptlauf zeigt einen charakteristischen Geruch und entfärbt Brom in Chloroform nicht.

$C_{10}H_{19}Cl$ (174,71)	Ber.	C 68,74	H 10,96	Cl 20,29
	Gef.	» 68,68	» 10,89	» 20,33

Zur Abspaltung von HCl wurden 2 g Chlorid mit 3 g Pyridin in 10 ccm Methanol 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Hauptlauf Sdp. 116—126°/103, Ausbeute 0,8 g, 50% d. Th. Brom in Chloroform wird stark entfärbt. Tetranitromethanreaktion und Baeyers Reagens stark positiv. Beilsteinprobe zeigt noch etwas Halogen an.

Versuch mit methylalkoholischem Kali. 2,5 g Chlorid wurden mit 190 ccm 1-proc. methanolischem Kali 1,5 Stunden gekocht. Aufarbeitung durch Eingießen in Wasser und Ausäthern. Sdp. 108—113°/95, 1 g, 50% d. Th. Stark ungesättigtes Produkt, C-Wert 2,5% zu tief, Beilsteinprobe schwach positiv.

Da kein festes Nitrosochlorid erhalten wurde, destillierten wir bei der nächsten Darstellung noch über Natrium; Sdp. 109—112°/100. Der C-Wert lag immer noch um 1% zu tief. Aber mit Amylnitrit und Salzsäure in Eisessig entstand jetzt in geringerer Ausbeute ein kristallines *Nitrosochlorid* vom Schmp. 119—120°.

$C_{10}H_{18}ONCl$ (203,71)	Ber.	C 58,96	H 8,91
	Gef.	» 59,34	» 9,06

2. Cyclischer Äther aus Paradipran-diol-(7,10) (Sp.)

84 g Paradiprandiol-(7,10) wurden mit 10 g Kaliumbisulfat unter schwachem Vakuum und Stickstoff bei 150—250° umgesetzt, wobei etwa $^2/_3$ der angewandten Gewichtsmenge als Destillat übergingen. Die Fraktionierung ergab: 1. Lauf

Sdp. 75—90°/25, 22,5 g; 2. Lauf 90—96°/20, 3,8 g; 3. Lauf 100—135°/17, 10 g. Zur Isolierung des Oxyds $C_{10}H_{18}O$ wurden die tiefer siedenden Fraktionen mehrerer Darstellungen zwecks Beseitigung von beigemengtem Monoalkohol über Natrium destilliert. 20 g des so erhaltenen Oxyd-Kohlenwasserstoff-Gemisches wurden zur Absättigung der Doppelbindungen in 50 ccm Eisessig mit 100 mg PtO_2 hydriert, wobei in $1^1/_2$ Stunden 1,8 l Wasserstoff gebunden wurden. Die Hydrierung geschah, damit nicht etwa ungesättigte Kohlenwasserstoffe bei der im folgenden beschriebenen Reinigung in die Phosphorsäure gingen. Es wurde mit Soda neutralisiert und mit Petroläther ausgeschüttelt.

Diese Petrolätherlösung wurde mit 80—88-proc. Phosphorsäure extrahiert, die Säurephase nochmals mit Petroläther gewaschen, dann mit Soda neutralisiert und mit Äther ausgezogen und mit Natriumsulfat getrocknet. 1. Lauf Sdp. 67—70°/11, 0,7 g; 2. Lauf 71—80°/11, 2,75 g; 3. Lauf 80—106°/11, 1,0 g. Die zweite Fraktion stellte eine sehr flüchtige, farblose Flüssigkeit von sehr intensivem Geruch dar (Analysen I).

$C_{10}H_{18}O$ (154,24)	Ber.	C 77,87	H 11,76
	Gef.	» 77,54, 78,13	» 11,51 (I)
		» 77,41, 77,64	» 11,48, 11,53. (II)

Zur Isolierung des Oxyds über das Ferrocyanid wurde aus dem Kohlenwasserstoff-Oxyd-Gemisch das Oxyd mit konz. wäßriger Ferrocyanwasserstoffsäure als kristalline Additionsverbindung gefällt, abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen und mit Lauge zerlegt. Sdp. 73—77°/15. Das so gewonnene Oxyd ist schwieriger rein zu erhalten, als das mit Phosphorsäure isolierte (Analysen II oben). Die Molgew.-Bestimmung, kryosk. in Benzol, ergab 150,7 und 151,7 (ber. 154,2).

3. Wasserabspaltung aus Paradiprandiol-(7,10) über Al_2O_3 (Sp.)

28 g Paradiprandiol wurden bei einem Druck von 0,7—1,5 Torr Stickstoff durch ein mit Aluminiumoxyd gefülltes, auf 360° geheiztes Rohr getrieben, die Reaktionsprodukte fing man in 2 Vorlagen auf. Dabei wurden in der 1. Vorlage 7,8 g einer dunkelgrün gefärbten Flüssigkeit (Spuren von Azulen?) in einer zweiten auf —20° gekühlten Kältefalle 9,5 g einer hellgelben Flüssigkeit kondensiert. Bei der Fraktionierung wurde eine Fraktion wegen ihrer bemerkenswerten Zusammensetzung C_9H_{14} vom Sdp. 51,5—53°/15 weiter untersucht.

C_9H_{14} (122,20)	Ber.	C 88,45	H 11,45
	Gef.	» 88,44	» 11,35

Molgew. dieser Fraktion (Sdp. 45—47°/13).

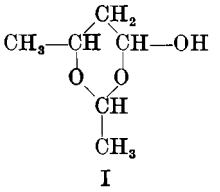
Ber. 122,20 Gef. 122,5; 124,9; 122,2; 123,0

Es ist also außer 2 Mol Wasser und 2 Atomen Wasserstoff noch ein Kohlenstoffatom wohl in Form einer CH_2-Gruppe abgespalten worden. Höher siedende Fraktionen von 60—68°/13 waren noch Gemische des Kohlenwasserstoffs C_9H_{14} wahrscheinlich mit einem Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$, wie ein ermitteltes Molgew. von 133 und entsprechende Verbrennungswerte andeuteten.

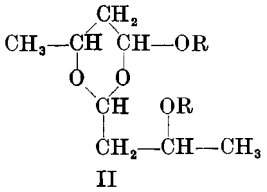
Über Aldoxanäther

Von *Franz Büttner*

Es ist bekannt, daß die durch Aldolkondensation gewonnenen Oxyaldehyde hartnäckig den Ausgangsaldehyd zurückhalten. Schilow[1]) hat gezeigt, daß bei der Hydrierung von Rohaldol neben 1,3-Butylenglykol Äthylalkohol entsteht, der nur aus dem bei der Aldolkondensation verwendeten Acetaldehyd stammen konnte. Er stellte daher für die Verbindung aus Acetaldol und Acetaldehyd die folgende Formel auf, ohne allerdings einen Beweis dafür zu bringen.



I



II

E. Späth[2]) und seine Mitarbeiter haben den fehlenden Strukturbeweis geliefert und diesen Verbindungstyp als Aldoxane bezeichnet.

Die Aldoxane sind wegen ihrer Halbacetalnatur verhältnismäßig unbeständige Verbindungen, die nur im Hochvakuum ohne nennenswerte Zersetzung destilliert werden können. Durch Säuren werden sie in ihre Bestandteile zerlegt, wobei sich in Gegenwart von Wasser ein Gleichgewichtszustand zwischen Crotonaldehyd, Acetaldehyd, Acetaldol und Aldoxan einstellt. Um aus den Aldoxanen stabile Verbindungen zu bekommen, hat Späth unter schonenden Bedingungen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur acetyliert. Die Acetylaldoxane können ohne Zersetzung destilliert werden, mit ihnen war daher die endgültige Konstitutionsermittlung möglich. Die Darstellung der Aldoxane und ihrer Acetylverbindungen ist jedoch umständlich und die Ausbeuten sind nicht befriedigend. Außerdem ist es m. W. Späth nicht gelungen, das Aldoxan aus Acetaldol und Crotonaldehyd darzustellen.

Im Laufe der Untersuchungen über die Kondensation des Crotonaldehyds mit Formaldehyd[3]) hat es sich gezeigt, daß Crotonaldehyd infolge seines reaktionsfähigen mesomeren C=C—C=O-Systemes nicht nur in wäßriger Lösung im Gleichgewicht mit Acetaldol steht, sondern auch in beliebig alkoholischer Lösung sich im

[1]) Chem. Zbl. **1935**, II, 2879.

[2]) XII. Mitt. Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 354 (1944), dort weitere Literaturangaben.

[3]) R. Pummerer, F. Büttner u. a. I. Mitt., Liebigs Ann. Chem. **583**, 161 (1953).

Gleichgewicht mit dem entsprechenden β-Alkoxybutyraldehyd befindet. Außerdem wurde bei der Herstellung von 1,1,3-Alkoxybutanen aus Crotonaldehyd und Alkoholen beobachtet, daß mit äquimolekularen Mengen eine Verbindung entsteht, die aus je 2 Mol Aldehyd und Alkohol aufgebaut ist. Die Verfolgung dieser Beobachtungen ergab, daß es sich hier um eine neue Klasse von Verbindungen handelt, für die der Name Aldoxanäther vorgeschlagen wird.

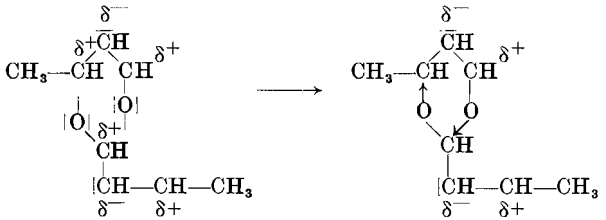
Es wurden die Aldoxanäther aus Crotonaldehyd bzw. Acetaldol, die Dialdol-dialkyläther, dargestellt. Als Alkoholkomponenten wurden Methyl-, Äthyl- und Isopropylalkohol verwendet. Die Umsetzung erfolgte in Gegenwart saurer Katalysatoren bei Raumtemperatur in 2—5 Tagen, oder bei 50° in einigen Stunden, dann allerdings mit geringeren Ausbeuten. Das Fortschreiten der Reaktion kann mit Hilfe der Dichte verfolgt werden, die anfangs rasch, später langsamer zunimmt. Als Nebenprodukte entstehen β-Alkoxybutyraldehyde und 1,1,3-Alkoxybutane, die bei der Destillation den Vorlauf bilden. Außerdem fallen geringe Mengen höher siedender Produkte an, die wahrscheinlich durch Aldolkondensation entstehen. Ein Alkoholüberschuß bei der Reaktion begünstigt die Acetalbildung, Wasserzusatz vermehrt den hochsiedenden Anteil. Wird der Crotonaldehyd ganz oder teilweise durch Acetaldol ersetzt, dann erhält man bei nahezu gleicher Ausbeute an Aldoxanäther wesentlich mehr hochsiedende Produkte und Rückstand. Als Kondensationsmittel sind Chlorwasserstoff und konz. Salzsäure am besten geeignet, mit Schwefelsäure oder Zinntetrachlorid sind die Ausbeuten schlechter.

Die dargestellten Verbindungen sind farblose, ölige, nahezu geruchlose Flüssigkeiten, die in Wasser unlöslich, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich sind. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion der Lösungen sind die Aldoxanäther beständig. Mit Fehlingscher Lösung und mit ammoniakalischer Sibersalzlösung geben sie keine Aldehydreaktion; beim Erhitzen mit Säuren findet Aufspaltung zu Crotonaldehyd und dem entsprechenden Alkohol statt. Auch mit fuchsinschwefliger Säure tritt langsam Violettfärbung ein. Bei der Carbonyltitration, nach vorausgegangener saurer Hydrolyse, werden 2 Aldehydgruppen im Molekül gefunden. Die Alkoxylgruppen-Bestimmung nach Zeisel-Vieböck gibt keine brauchbaren Werte. Mit Brom und mit Tetranitromethan können keine Doppelbindungen und nach der Methode von Zerewitinoff keine Hydroxylgruppen nachgewiesen werden. Auf Grund dieser Ergebnisse wird für die Aldoxanäther die Konstitution II angenommen:

Das Grundgerüst bildet der 1,3-Dioxanring. Das Halbacetalhydroxyl in 4-Stellung, das bei der Umsetzung von Oxyaldehyden

mit Aldehyden zunächst entsteht, ist veräthert. Durch diese Verätherung wird das Molekül erst stabil. Der Unterschied zur Späthschen Arbeitsweise, nach der stabile Aldoxanderivate durch Veresterung dargestellt werden, besteht darin, daß der Ringschluß und die Umsetzung der Hydroxylgruppe praktisch gleichzeitig erfolgen.

Der Reaktionsmechanismus ist, wenn Acetaldol oder Crotonaldehyd und Wasser verwendet werden, wohl derselbe wie bei der Aldoxan-bildung, nämlich die Verschiebung eines Wasserstoffs von der Hydroxylgruppe zum Carbonylsauerstoff des Aldols. Stellt man die Aldoxanäther aus Crotonaldehyd und Alkohol unter Ausschluß von Wasser her, dann läßt sich der Reaktionsablauf besser durch die folgenden Elektronenformeln erklären:



Zunächst erfolgt unter dem Einfluß des sauren Katalysators eine Polarisierung des Crotonaldehyds, die zum Ringschluß führt. Die Stabilisierung des Dioxanringes wird durch die Anlagerung von H und OR erreicht. Denkbar wäre natürlich auch der Ladungsausgleich durch die Bildung von Doppelbindungen, Hinweise hierfür wurden aber nicht gefunden.

Die beschriebene Reaktion ermöglicht also die Herstellung stabiler Äther vom Aldoxantyp in einfacher Weise. Außerdem konnte gezeigt werden, daß nicht nur die Oxyaldehyde, sondern auch die ungesättigten Aldehyde unter geeigneten Reaktionsbedingungen Aldoxanderivate liefern.

Beschreibung der Versuche

Dialdol-diäthyläther

a) Aus Crotonaldehyd. In 3 Mol 96-proc. Äthylalkohol wurden 10 g HCl eingeleitet und anschließend 3 Mol Crotonaldehyd zugegeben. Es setzte eine exotherme Reaktion ein, bei der die Temperatur auf 42—45° anstieg. Die Mischung blieb 2—5 Tage bei Raumtemperatur stehen. Während dieser Zeit nahm die Dichte um 0,065 zu. Bei der Aufarbeitung wurde mit festem $Ca(OH)_2$ neutralisiert, vom ausgeschiedenen $CaCl_2$ abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. V. destilliert.

Vorlauf	Sdp. bis 75°/12	110—115 g
Acetal	» 75—85°/12	20—50 g
Hauptlauf	» 85—120°/12	150—170 g
Rückstand		20—30 g

Der Vorlauf besteht aus Alkohol, Crotonaldehyd und β-Äthoxybutyraldehyd. Das Acetal ist 1,1,3-Triäthoxybutan; nach der 2. Destillation Sdp. 85—86°/18, D^{20} 0,892. Der Hauptlauf wurde noch 2-mal fraktioniert; Sdp. 111—114°/11 bzw. 67,4—68,2°/0,4. Ausbeute 125—135 g, 36—39% d. Th.

$C_{12}H_{24}O_4$ (232)	Ber. C 62,03	H 10,41
	Gef. »/61,89	» 10,41

Mol.-Gew. Kryosk. i. Bzl., Ber. 232, Gef. 225, 222.

Mol.-Ref. Ber. 61,98, Gef. 61,67; D_4^{20} 0,975; n^{20} 1,4316.

Akt. Wasserstoff. 210 mg Sbst. gaben 1,40 ccm CH_4 bei 0° und 760 Torr.

Carbonyltitration. 500—1000 mg Sbst. wurden mit 20 ccm 1n-H_2SO_4 und 20 ccm 1n-NH_2OH—H_2SO_4 versetzt und 2 Stunden auf 70—80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1n-NaOH und Bromphenolblau titriert. Die titrierte Lösung darf nach nochmaligem Erwärmen keine Lauge mehr verbrauchen. Ber. 116, Gef. 114,6.

b) Aus Crotonaldehyd und Acetaldol. 4 Mol Äthylalkohol wurden mit 35 ccm konz. HCl und einem Gemisch aus 2 Mol Crotonaldehyd und 2 Mol Acetaldol versetzt. Nach 3-tägigem Stehen war die Dichte der rotbraunen Lösung um 0,057 gestiegen. Beim Neutralisieren mit festem $Ca(OH)_2$ entstanden 2 Schichten. Die untere, wäßrige $CaCl_2$-Lösung, wurde verworfen, die obere 2-mal mit je 100 ccm Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. V. destilliert.

Vorlauf	Sdp.	27—57°/11	45 g
Acetal	»	57—90°/11	17 g
Hauptlauf	»	90—120°/11	166 g
Nachlauf	»	120—170°/11	59 g
Rückstand			28 g

Die Fraktionierung des Hauptlaufes ergab 130 g, 28% d. Th. Sdp. 108 bis 112°/11.

c) Aus Acetaldol. 4 Mol Äthylalkohol und 4 Mol Aldol wurden in Gegenwart von 35 ccm konz. HCl wie bei b) umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wurden 162 g roher Aldoxanäther (Sdp. 90—120°/11, die Hauptmenge ging bei 114° über), 34 g Nachlauf (Sdp. 120—180°/11, gelb) und 76 g Rückstand erhalten.

Dialdol-dimethyläther

6 Mol wasserfreies Methanol wurden mit 40 ccm konz. HCl versetzt und 6 Mol Crotonaldehyd zugegeben. Die Mischung erwärmte sich auf etwa 50°. Nach 48 Stunden wurde mit der berechneten Menge $Ca(OH)_2$ neutralisiert, getrocknet und destilliert.

Vorlauf	Sdp.	28—50°/11	220 g
Acetal	»	50—69°/11	30 g
Hauptlauf	»	69—100°/11	210 g
Rückstand			54 g

Die Fraktionierung des Hauptlaufes brachte 152 g, 24,8% d. Th. vom Sdp. 98—99°/10.

$C_{10}H_{24}O_4$ (204)	Ber. C 58,79	H 9,87
	Gef. » 58,83, 58,70	» 10,03, 9,83

Mol.-Gew. Kryosk. i. Bzl. Ber. 204, Gef. 208.

n^{20} 1,4331; D^{20} 1,010. Mol.-Ref. Ber. 52,75, Gef. 52,50.

Carbonyltitration: Ber. 102, Gef. 99,8, 101,2.

Dialdol-diisopropyläther

3 Mol Isopropylalkohol, 3 Mol Crotonaldehyd und 25 ccm konz. HCl blieben 4 Tage bei 20° stehen. Die Dichte nahm um 0,0735 zu. Es wurde wie üblich aufgearbeitet.

Vorlauf	Sdp. bis 60,5°/11	166 g
Acetal	» 60,5—110°/11	13 g
Hauptlauf	» 110—150°/11	141 g
Rückstand		49 g

Aus dem rohen Aldoxanäther wurden durch eine 2. Destillation 111 g vom Sdp. 114—122°/10 erhalten, 28,4% d. Th. Durch mehrmaliges Fraktionieren konnte der Sdp. auf 68—71°/0,2 verbessert werden. Die Substanz ist aber wie die Analysen zeigen noch nicht rein.

$C_{14}H_{28}O_4$ (260) Ber. C 64,58 H 10,84
Gef. » 64,79, 64,77 » 10,27, 10,27

Carbonyltitration. Ber. 130, Gef. 128, 125.

Berichtigungen.

Band 581, S. 167, 15. Zeile v. u. lies: getrocknet. Schmp. 216°.

Band 582, S. 226 fehlt vor der ersten Formel die Ziff. I.

Band 582, S. 232, Zeile 11 v. o. muß es heißen: Anfangsdrehung —67°.

(Abgeschlossen am 12. November 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. – Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. – Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt